Ueber die Darstellung alkaloidhaltiger galenischer Präparate und die Bestimmung des Alkaloidgehaltes in Drogen und galenischen Präparaten

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Philosophischen Fakultät

der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Apotheker

Ernst Neuhoff

aus Hamburg

MARBURG
Buchdruckerei von Joh. Hamel
1927

Von der Fakultät als Dissertation angenommen
am 8. November 1926.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Geheimer Regierungsrat Prof. Dr. J. Gadamer.

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Januar 1927.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Theoretischer Teil.

Die Drogen bilden den ältesten Bestandteil unseres Arzneischatzes. Man sammelte heilkräftige Kräuter, Wurzeln, Rinden und bereitete aus ihnen entweder einen wässerigen oder weinigen Auszug. Als es Sertürner im Jahre 1803 gelang, aus dem Opium das Morphin zu isolieren, wurden bald darauf aus der Mehrzahl der stark wirkenden Drogen die wichtigsten Bestandteile, Alkaloide und Glukoside, in chemisch einheitlichen Formen dargestellt. Man war bemüht, diese Stoffe oder ihre Salze in möglichst reinem Zustande herzustellen und als Arzneimittel anzuwenden. Doch allmählich mußte man erkennen, daß die therapeutische Wirkung dieser Präparate sich von der entsprechenden der Ausgangsdrogen vielfach wesentlich unterschied, da oft nicht nur ein Alkaloid oder Glukosid in der Droge enthalten war. Besonders trat dieses beim Opium zutage. Unter den Opiumalkaloiden kommt dem Morphin gewiß eine überragende Bedeutung zu, doch sind die übrigen Alkaloide für die therapeutische Wirkung des Opiums keineswegs unwichtig; es verdankt dem prozentualen Gehalt an den einzelnen Alkaloiden die ihm eigene synergetische Wirkung.

Von dieser Erkenntnis ausgehend, war man daher bemüht, Präparate herzustellen, die die gleiche therapeutische Wirkung wie die Ausgangsdroge besaßen und nur von unwirksamen Bestandteilen (Ballaststoffen) befreit waren. Das Opiumextrakt entsprach z. T. diesen Anforderungen, doch wird das Narkotin bei der Herstellung nicht erfaßt. Es ist, wenn auch nicht in so starkem Maße wie das Opium, noch derart mit Ballaststoffen verunreinigt, daß sein Anwendungsbereich beschränkt ist; eine Verwen-

dung zur Injektion ist z. B. ausgeschlossen. Der Wunsch nach einem Präparate, das die reinen Alkaloide in ihrer Gesamtheit enthielt, war daher verständlich.

Die Präparate des Handels, die aus diesen Gesichtspunkten entstanden, können wir in drei Klassen einteilen:

1) Gemische von Salzen der wichtigsten Opiumalkaloide in reiner Form.

2) Zubereitungen, die nur die Nebenalkaloide des Opiums enthalten.

3) Präparate, die aus den Salzen der Gesamtalkaloide in ihrem natürlichen, prozentualen Verhältnis bestehen.

Ist auch allen diesen Präparaten ihre eigene therapeutische Wirkung zuzumessen, so entspricht die Zusammensetzung der letzteren Art der erwähnten Zubereitungen am meisten, wenn nicht allein, dem arzneilichen Wert des Opiums.

Als erstes Produkt, das die Gesamtalkaloide des Opiums als salzsaure Salze enthält, ist das Pantopon von F. Hoffmann La Roche[1]) Base anzusehen. Zur Darstellung nach der Patentvorschrift fällt man aus einem wässerigen saurem Opiumauszug die Alkaloide mit Alkalikarbonat, schüttelt das vom Niederschlag befreite Filtrat mit verschiedenen organischen Lösungsmitteln, zum Schluß mit Chloroform-Phenol aus und entzieht diesem die gelösten Alkaloide mittels verd. Salzsäure. In letzterer, überschüssige Salzsäure enthaltender Lösung werden die vordem ausgefällten Alkaloide nach vorheriger Reinigung gelöst und die Flüssigkeit zur Trockne gebracht.

Bald nachdem das Pantopon in den Handel gebracht war, und in Aerztekreisen Anerkennung gefunden hatte, wurden Nachahmungen des Präparats auf den Markt gebracht, die teilweise die Anforderungen, die man an derartige Präparate stellen mußte, nicht erfüllten.

Die große therapeutische Bedeutung des Präparates

---

[1]) D. R. P. 229905 Kl. 30 h. 10. 10. 1909.

machte daher die Anwendung des Originalpantopons oder eine genaue Prüfung notwendig. Die beste Gewähr für die Güte eines Präparates hat man bei seiner Selbstdarstellung nach einem sorgfältig ausgearbeiteten Verfahren, das zwei Bedingungen erfüllen muß:

1) Die Alkaloide müssen in ihrer Gesamtheit erfaßt werden.

2) sie dürfen bei der Darstellung keine Umwandlung erfahren.

Aus diesen Gesichtspunkten heraus entstand die Vorschrift zur Herstellung und Prüfung eines „Opiumkonzentrates", das die gesamten Opiumalkaloide in genügend reiner Form als salzsaure Salze enthält.

Versuche die vor längerer Zeit von J. Gadamer[1]) ausgeführt waren, hatten gezeigt, daß bei strenger Befolgung der Vorschrift der Patentschrift zur Darstellung des Pantopons nicht ein Präparat von dessen Eigenschaften erhalten werden konnte. Es mußten gewisse Vorsichtsmaßregeln zur Erzielung eines guten Präparates eingehalten werden. Dies gilt auch dann noch, wenn man die Patentvorschrift rationell verbessert. Es ist z. B. ganz zwecklos, die umständlichen und kostspieligen Ausschüttelungen mit Aether, Benzol u. Chloroform vorausgehen zu lassen, da eine vollständige Erschöpfung des Opiums ohne Anwendung von Chloroform-Phenol doch nicht gelingt und dieses auch diejenigen Alkaloide aufnimmt, die in die vorher genannten Lösungsmittel hineingehen würden.

Die Herstellung ist nach den verschiedenen Eigenschaften der Alkaloide in mehrerer Phasen vorzunehmen.

Wir können folgende Gruppen unterscheiden:

1) Gewinnung der durch Ammoniak fällbaren starken Basen aus dem wässerigen Opiumauszuge (A).

---

[1]) Privatmitteilung

2) Gewinnung der nicht fällbaren mit Aether aus schüttelbaren Basen aus (A).

3) Gewinnung der durch Natriumacetat fällbaren schwachen Basen aus dem salzsauren Auszug (B).

4) Gewinnung der nicht fällbaren mit Chloroform-Phenol ausschüttelbaren Basen aus (A) und (B).

Darauf werden die Alkaloide in die salzsauren Salze übergeführt.

Die Alkaloide des Opiums lassen sich sämtlich durch Ausziehen mit Sazsäure aus der Droge auslaugen. Ein Teil der Alkaloide (Thebain, Porphyroxin und vielleicht auch noch andere) ist aber gegen starke Säuren empfindlich; sie erleiden eine Umlagerung oder werden sonst verändert. Die Aufarbeitung des salzsauren Auszuges würde daher die Opiumalkaloide nicht in ihrer ursprünglichen Form gewinnen lassen. Aus diesem Grunde läßt man dem salzsauren Auszug (B) einen wässerigen Auszug (A) vorausgehen. Da Opium von organischen Säuren her stets sauer reagiert, gehen in den wässerigen Auszug alle Basen hinein, deren basischer Charakter nicht allzusehr abgeschwächt ist. Basen letzterer Art werden dann mit dem salzsauren Auszuge gewonnen. Beide Lösungen werden mit Hilfe von Eiweiß geklärt. Aus Lösung (A), die zuvor mit Aether gesättigt wird, werden die Alkaloide durch Zusatz von Ammoniak gefällt und gesammelt (Morphin). Aus dem Filtrate wird der wassergelöste Anteil (hauptsächlich Kodein) mit Aether ausgeschüttelt. Narcein bleibt hierbei in der wässerigen Phase und wird in einer späteren Operation mit anderen Alkaloiden gewonnen. Aus Lösung (B) werden die schwachen Basen (hauptsächlich Narkotin) durch Abstumpfen der Salzsäure mit Natriumacetat ausgefällt. Dazu ist ein Ueberschuß von Natriumacetat erforderlich, damit die durch Salzsäure aus Natriumacetat freigemachte Essigsäure in ihrer elektrolytischen Dissoziation zurückgedrängt wird:

$$CH_3\,COOH \rightleftarrows CH_3\,COO' + H'$$

Es tritt also zunächst ein Gleichgewichtzustand zwischen Essigsäure und ihren Ionen ein. Wird nun nochmehr Acetat-Ion in Form von Natriumacetat zugesetzt, so muß sich die Gleichung von recht nach links verschieben, d. h. die Wasserstoffionen-Konzentration sinkt oder die Lösung wird weniger sauer.

Das Filtrat von dem Natriumacetatniederschlage wird mit der obigen Narcein-haltigen Lösung weiter verarbeitet. Beide Lösungen enthalten noch reichlich Alkaloide, die durch Ausschütteln mit Chloroform-Phenol (4+1) der mit Natriumbikarbonat alkalisierten Lösung entzogen werden können. Da der Narcein-haltige Anteil große Mengen von Ammoniak- und Ammonsalzen enthält, würde reichlich Ammoniak in die Chloroform-Phenol-Ausschüttelung hineingehen und dieser dann mit den Alkaloiden durch Ausschütteln mit Salzsäure wieder entzogen werden. Das Präparat würde also stark chlorammoniumhaltig werden.

Um das zu vermeiden, wird die Narcein-haltige Lösung mit soviel Natronlauge versetzt, daß alle Ammonsalze zerlegt werden, und so lange mäßig erwärmt, bis sich alles Ammoniak verflüchtigt hat. Nach Vereinigung mit dem Filtrat der Natriumacetat-Fällung und Alkalisieren mit Natriumbikarbonat erfolgt die Ausschüttelung mit Chloroform-Phenol. Dieses Lösungsmittel nimmt den Rest der Alkaloide auf, zugleich aber auch große Mengen harziger Stoffe, durch die die Lösung schwarz-braun gefärbt ist. Es ist also eine Reinigung nötig, die sich durch allmählichen Zusatz von Aether unter Umschwenken erreichen läßt. An den Wandungen des Scheidetrichters setzen sich dunkle schmierig klebende Massen fest. Versuche zeigten, daß ein allmählicher Zusatz von dreiviertel Raumteilen Aether die Verunreinigungen genügend entfernt, Alkaloid jedoch in nennenswerter Weise nicht ausfällt.

Nach weiterem Aetherzusatz entzieht man der gereinigten Lösung die Alkaloide durch Ausschütteln mit

Normalsalzsäure, deren Menge so gewählt ist, daß der Ueberschuß durch einen Teil der nach den bisherigen Etappen gewonnenen freien Alkaloide neutralisiert werden kann. Man erhält eine saure, gelblich braune, klare Lösung; mitgelöste Karbolsäure entfernt man durch Ausschütteln mit Aether.

Die salzsaure Lösung wird mit einem Teil des Ammoniakniederschlages (hauptsächlich Morphin) neutralisiert, um die Alkaloide der Einwirkung der freien Salzsäure möglichst schnell zu entziehen. Den Rest des Morphinniederschlages, die mit Aether ausgeschüttelten Alkaloide (Kodein) und den Natriumacetatniederschlag (Narkotin) löst man in siedendem Alkohol, filtriert die Lösung und neutralisiert sie genau gegen Kongopapier. Gegen Lackmuspapier reagiert die Lösung sauer, entsprechend einer P_H von etwa 4, 5. Man vereinigt die beiden Lösungen, dampft den Alkohol auf dem Wasserbade ab und filtriert.

Die Lösung wird auf dem Wasserbade bei etwa 50 — 60° soweit eingeengt, daß sie beim Erkalten kristallinisch erstarrt. Danach trocknet man die Masse unter Luftzug, bis sie sich zu einem Pulver zerreiben läßt. Das Präparat enthält dann etwa 9, 5% Wasser. Durch Trocknen über Aetzkalk verringert sich der Wassergehalt auf etwa 2%. Schließlich stellt man den Morphingehalt des Präparates fest und bringt es durch Zugabe einer berechneten Menge Morphinhydrochlorid auf einen Morphingehalt von etwa 50%. Die Berechnung erfolgt nach der Formel:

$$X = \frac{(50-n)\ 100}{25{,}93} = 3{,}86 \cdot (50-n)$$

worin n den Morphingehalt des uneingestellten Opiumkonzentrates und x die auf 100 g uneingestelltes Opiumkonzentrat zuzusetzende Menge Morphinhydrochlorid bedeutet.

Obgleich die Herstellungsvorschrift zunächst etwas kompliziert anmuten könnte, ist eine weitere Vereinfachung nicht zu erreichen, wenn man den anfangs erwähnten Bedingungen gerecht werden will. Würde man die wässerigen

und sauren Opiumauszüge ohne vorherige Fällung der Alkaloide aus natriumbikarbonat-alkalischer Lösung mit Chloroform-Phenol ausschütteln, so verbrauchte man eine unverhältnismäßig große Menge des Lösungsmittels, da manche Alkaloide, z. B. Morphin sich nur schwer in Chloroform-Phenol lösen. Die Chloroform-Phenollösung ist stark verunreinigt und wird durch Aetherzusatz gereinigt; hierbei würde ein großer Teil des Morphins mit ausfallen. Eine vorherige Gewinnung der mit Ammoniak fällbaren Basen ist daher erforderlich. Auch die folgende Ausschüttelung der ätherlöslichen Alkaloide erscheint notwendig, um der zweiten der geforderten Bedingungen — Erhaltung der Alkaloide in ihrer natürlichen Form — gerecht zu werden. Da neben Codein unter den vorliegenden Verhältnissen z. T. auch Thebain und weitere Alkaloide in den Aether übergehen dürften, ist es erwünscht, diese Alkaloide, die durch Säure angegriffen werden könnten, der Einwirkung der Säure möglichst zu entziehen. Die direkte Ausschüttelung des salzsauren Opiumauszuges ohne vorgehende Natriumacetatfällung mit Chloroform-Phenol würde folgende Fehler veranlassen: Das in diesem Auszug enthaltene Narkotin würde aus natriumbikarbonat-alkalischer Lösung wohl in Chloroform übergehen, ließe sich jedoch durch Ausschütteln mit Säure nicht wiedergewinnen. Die Alkaloide würden also nicht in ihrer Gesamtheit erfaßt werden. Würde man von Fällungen absehen, wäre schließlich eine derart große Säuremenge zu den Ausschüttelungen notwendig, daß das Präparat weder neutral wäre, noch die Alkaloide in unveränderter Form enthielte.

Das fertige Präparat bildet ein schwach rötliches oder hellbraunes Pulver, das sich in Wasser klar, mit rötlichbrauner Farbe löst. Gegen Kongopapier reagiert die Lösung neutral, gegen Lackmuspapier schwach sauer. Auf diese Reaktion ist besonderer Wert zu legen, weil bei einer Anwendung des Präparates zu Injektionen eine saure Reaktion der Lösung Einspritz- und Nachschmerzen verursachen

würde. Wie die pharmakologische Prüfung von Herrn Prof. Dr. Jahrmärker in der Landesheilanstalt Kappel ergab, ist das Präparat zur Injektion wohl geeignet, und entspricht sichtlich der vollen Opiumwirkung.

Alkaloidgehalts-Bestimmungen.

Sowohl zur Prüfung der alkaloidhaltigen galenischen Präparate als auch für die arzneiliche Anwendung der Drogen selbst ist eine quantitative Bestimmung des Alkaloidgehaltes unbedingt erforderlich. Während die Ph. Germ. III noch recht ungenaue Vorschriften zur Prüfung einiger Drogen (Cortex Chinae, Opium) als einzige Vorläufer der späteren Alkaloidbestimmungen aufweist, erkennen wir in der vierten Ausgabe des D. A. B. die schnell aufeinander folgenden Fortschritte an der Aufnahme derartiger Bestimmungsmethoden für fast alle wichtigen alkaloidhaltigen Drogen. Sie beruhen in der großen Mehrzahl auf dem Verfahren des Kanton-Apothekers C. C. Keller. Bei nicht ganz sachgemäßer Ausführung konnten nach diesen Vorschriften Ueberwerte gelegentlich aber auch Unterwerte gefunden werden. Erstere, wenn die Lösung der Alkaloide in Aether-Chloroform aus der fetthaltigen Droge etwas Seife aufgenommen hatte — Seifenfehler — letztere, wenn zum Zusammenballen des Drogenpulvers zu große Mengen Wasser zugesetzt wurden.

Ersterem Fehler suchte das D. A. B. V. durch ein umständliches Reinigungsverfahren zu begegnen, das wissenschaftlich einwandfrei war, aber den großen Mangel besaß, daß es den billigen Anforderungen, die die Praxis an derartige Vorschriften bezüglich schneller und bequemer Ausführung stellen mußte, nicht entsprach. Es konnte daher an ungünstigen Kritiken und Vorschlägen zur Vereinfachung nicht fehlen [1–4]).

[1]) Dichgans, Apotheker-Ztg. 1914, 283.
[2]) Keller-Fromme, Jahresbericht Caesar u. Loretz 1924.
[3]) J. Herzog, Apotheker-Ztg. 1920, 216.
[4]) Eberhard, „ „ 1920, 318.

Das Verfahren des D. A. B. V. behielt die Kellersche Anordnung in der ersten Phase bei. Die Droge wurde im gepulverten Zustande mit dem organischen Lösungsmittel (meist Aether-Chloroform) übergossen und nach völliger Durchtränkung mit einem geeigneten Alkali alkalisiert, um die Alkaloide in Freiheit zu setzen und in das organische Lösungsmittel überzuführen. C. C. Keller führte nun die glatte Trennung der Alkaloidlösung dadurch herbei, daß er soviel Wasser zusetzte, daß die Droge klumpig oder breiförmig zusammenballte. Dazu waren manchmal nicht unerhebliche Mengen erforderlich, die namentlich bei in Wasser etwas löslichen Alkaloiden nach dem Verteilungssatze einen geringen, in manchen Fällen aber auch einen beträchtlichen Fehler verursachten. Das D. A. B. V. vermied diesen Fehler, tauschte aber dafür eine viel gefährlichere Unannehmlichkeit ein: Die Alkaloidlösung war nicht klar zu bekommen! Sie blieb trotz sorgfältigstem Filtrieren trübe. War zur Abscheidung des Alkaloids ein reichlicher Zusatz von Alkali vorgeschrieben, so gingen wohl auch vielfach Seifen in die Aether-Chloroform-Lösung, sicher z. B. bei Semen Strychni. Die tatsächlich zu beobachtenden Ueberwerte, die auftreten, wenn die Alkaloidlösung ohne weitere Reinigung entsprechend dem D. A. B. IV bezw. C. C. Keller zur maßanalytischen Bestimmung mit $^1/_{10}$ Normal-Säure ausgeschüttelt wurde, sind aber wohl in der Hauptsache auf eine andere Ursache zurückzuführen, auf die ich bei der Ausarbeitung eines Verfahrens für Folia Belladonnae und Hyoscyami aufmerksam wurde. Das Alkaloid wurde in der üblichen Weise in Aether übergeführt. Die tiefgrüne und trübe Lösung wurde mit wenig Wasser und etwas Talkum geschüttelt und absetzen gelassen. Wurde dann die völlig klare Lösung mit $^1/_{10}$ Normal-Säure ausgeschüttelt, so erzielte ich einwandfreie Ergebnisse. Besaß aber die Lösung auch nur einen geringen Schleier, so erhielt ich Ueberwerte bis zu 100%. Die suspendierten Stoffe, auch Talkum, hielten

durch Adsorption soviel Alkalisierungsmittel und zwar so fest zurück, daß selbst beim teilweise vorgenommenen Abdestillieren des Lösungsmittels noch Alkali, speziell hier Ammoniak, zurückgehalten wurde.

Es liegen also zwei Fehlermöglichkeiten vor:

1) Uebergang von Seife in die Alkaloidlösung und

2) Zurückhalten von Alkali durch adsorbierende, ungelöste aber fein verteilte Stoffe.

Beide Fehlermöglichkeiten vermied das D. A. B. V., indem es den bekannten Reinigungsprozeß vorschrieb:

Ausschütteln mit nicht normierter Säure, Ausfällen der Alkaloide durch Alkali, Aufnehmen der Alkaloide in Chloroform, dem dann das Alkaloid durch Schütteln mit $^1/_{10}$ Normal-Säure entzogen wurde. Zurückmessen des Säureüberschusses führte dann zur Ermittelung der Säuremenge, die zur Neutralisation der Alkaloide verbraucht worden war und damit der Alkaloidmenge selbst. Wenn hierbei nicht Emulsionsbildungen aufgetreten wären, so würde gegen das Verfahren nicht viel einzuwenden gewesen sein. Aber sie traten in hartnäckigster Weise auf und machten eine Alkaloidbestimmung direkt zu einer Qual für den Analytiker. Die dadurch bedingten Fehler waren zweifellos sehr groß, manchmal größer als die durch den sogn. Seifenfehler hervorgerufenen.

Durch Ch. Schnackenberg[1]) ist im Pharmzeutisch-chemischen Institut Marburg nachgewiesen worden, daß Seifen aus alkalisch-wässeriger Lösung in keinem Falle, wie auch nach der Elektolyt-Natur der Seifen zu erwarten war, beim Schütteln mit Aether-Chloroform in dieses Lösungsmittel „gelöst" übergehen, daß aber je nach der Menge des Alkalisierungsmittels und nach der Natur der Seife, Seife gewissermaßen emulsionsartig in das genannte Lösungsmittel eintritt. Die derartig aufgenommene Seifenmenge war um so größer:

[1]) Apotheker Ztg. 1925 Nr. 80 (Hagen-Buchholz-Stiftung 1924/25).

1) Je größer der Ueberschuß an Alkalihydroxyd war, sodaß wohl von einer Aussalzung der Seife gesprochen werden kann, wodurch natürlich die Emulsionsbildung begünstigt wurde,

2) je mehr Doppelbindungen in der organischen Säure der Seife enthalten waren, und

3) wenn Alkoholsäuren an der Seifenbildung beteiligt waren.

Wurde durch geeignete Mengenwahl des Alkalis die Aussalzung vermieden, oder nötigenfalls die nicht durchaus klare Aether-Chloroformlösung durch Schütteln mit ein wenig Wasser mit oder ohne Zusatz von Traganth völlig blank gemacht, so kein Seifenfehler auf.

Es ist also unbedingtes Erfordernis, daß die Alkaloidlösung vor der Ausschüttelung mit $^1/_{10}$ Normalsäure völlig geklärt wird.

Außer dieser Erkenntnis sind für die vorliegenden Alkaloidbestimmungsmethoden folgende Richtlinien maßgebend gewesen:

Die Bestimmung soll schnell und einfach durchführbar sein und muß bei sparsamem Materialverbrauch übereinstimmende Werte liefern. Damit ist bereits zum Ausdruck gebracht, daß von den Methoden keine absolut genauen Werte verlangt werden dürfen.

Nach dem Nernstschen Verteilungsatze bedingen die Löslichkeitsverhältnisse der Alkaloide in Wasser einerseits und in Aether oder verwandten Lösungsmitteln andererseits, daß durch eine einzige Ausschüttelung selbst in den günstigsten Fällen keine vollständige Erschöpfung der wässerigen Flüssigkeit möglich ist. Je größer die Löslichkeit im Wasser und je geringer die Löslichkeit im organischen Lösungsmittel ist, um so ungünstiger werden die Verhältnisse für eine auch nur einigermaßen quantitative Erfassung der Alkaloide in einer einzigen Ausschüttelung.

Gelegentlich haben sich kleine Hilfsmittel bewährt:

Der wässerig-alkalischen Phase wird nach dem Durchschütteln mit Aether das Wasser auf chemischem Wege durch Zugabe von wasserfreiem Natriumsulfat entzogen (z. B. bei Semen Arecae); oder es wird die Löslichkeit des Alkaloids in Wasser durch Anwendung eines sehr großen Ueberschußes von Natronlauge, die aussalzend wirkt, herabgesetzt (Cortex Granati).

Die Methoden sind also konventioneller Art, die bei strenger Einhaltung der Vorschrift stets dieselben und gleich großen Fehler enthalten. Das Endergebnis muß daher auch stets das gleiche sein; es wird von dem tatsächlichen Werte etwas abweichen, meist nach unten. Das schadet aber um so weniger, als in den meisten Fällen das Arzneibuch nur Mindestwerte fordert, wie sie eben nach den vorliegenden Methoden gefunden werden.

Betrachten wir nun die einzelnen Phasen einer Alkaloidbestimmung, so ergibt sich, von einigen Ausnahmen abgesehen, folgendes allgemeine Bild:

1. Phase. Das Drogenpulver oder die in geeigneter Weise bereitete Lösung oder Anschüttelung eines galenischen Präparates wird mit einem organischen Lösungsmittel (Aether oder Chloroform oder Chloroform-Aether) angeschüttelt, wobei die Alkaloide in das organische Lösungsmittel übergehen.

2. Phase. Abtrennung und Reinigung der Alkaloidlösung. In nur ganz vereinzelten Fällen ist es möglich, eine klare Alkaloidlösung in aliquoter Menge von der wässerigen Phase abzutrennen, meist ist die Alkaloidlösung durch suspendierte Stoffe stark getrübt. Es kann sich dabei um feinst verteilte Drogenbestandteile handeln, es können aber auch ausgesalzene Seifen die Trübung verursachen. Die Klärung und leichte Trennbarkeit kann je nach der Natur der Drogen in verschiedener Weise herbeigeführt werden.

a) In manchen Fällen enthält die Droge mit Wasser quellbare Stoffe in so reichlichen Mengen, daß ein weiterer

Wasserzusatz und darauf folgendes kräftiges Schütteln genügt, um alle trübenden Bestandteile durch Verklebung aus der Alkaloidlösung zu entfernen. Mit gutem Rechte wird man dieses Klärungs- und Scheideverfahren bei solchen Drogen anwenden, bei denen ein geringer Wasserzusatz genügt, um die Klärung und Scheidung zu bewerkstelligen (Strychnos, Ipecacuanha).

b) Wo dieses nicht der Fall ist, muß ein Verklebungsmittel zugesetzt werden, als solches ist Traganth ganz vorzüglich geeignet. Verhältnismäßig kleine Mengen genügen, die wässerige Schicht zu einer Gallerte erstarren zu lassen, die bei kräftigem Schütteln auch der Alkaloidlösung die trübenden Bestandteile entzieht. Je stärker alkalisch das angewendete Alkalisierungsmittel ist, um so mehr Traganth ist erforderlich. Es gelingt also in den meisten Fällen, eine klare, leicht abtrennbare Alkaloidlösung zu erhalten. (Mehrzahl der Fälle).

c) Bei einzelnen Drogen ist das nicht der Fall; trotz Traganthzusatz bleibt die Alkaloidlösung emulsionsartig getrübt (Cortex Granati, Rhizoma Hydrastis). Es bleibt hier nichts anderes übrig, als die Alkaloidlösung nach Möglichkeit von der alkalisierten Droge abzugießen und sie dann zu klären. Bei den genannten beiden Drogen war schon Schütteln mit ein wenig Wasser ausreichend, um vollkommen klare, also suspensoidfreie Alkaloidlösungen zu erhalten.

d. Bei den Blätterdrogen reicht auch dieses Verfahren noch nicht aus. Die Alkaloidlösungen behalten trotz Schütteln mit Wasser einen leichten Schleier und sind durch Chlorophyll und Harz so stark verunreinigt, daß es unmöglich ist, die Alkaloide nach Entfernung des organischen Lösungsmittel durch Destillation direkt oder indirekt zu titrieren. Versucht man aber der schleierig getrübten Alkaloidlösung das Alkaloid durch Ausschütteln mit Säure nach D. A. B. V oder gar mit $^1/_{10}$ Normalsäure, wie es sonst üblich ist, zu entziehen, so erhält man so schwer

trennbare Emulsionen, daß eine erfolgreiche Durchführung der Bestimmung unmöglich ist.

Durch Schütteln der Alkaloidlösung mit Talk, der die emulsionsbildenden Stoffe durch Adsorption der Alkaloidlösung entzieht, und darauf durch Schütteln mit wenig Wasser, das den Talk zum Absetzen bringt, erhält man Lösungen, die ohne weiteres mit $^1/_{10}$ Normalsäure ohne jede Emulsionsbildung ausschüttelbar sind.

Es ist jedoch noch zweierlei zu beachten. 1) Die Lösung muß vollkommen blank sein und 2) vor der Ausschüttelung mit $^1/_{10}$ Normalsäure müssen flüchtige Amine (Ammoniak, Methylamin usw.) dadurch entfernt werden, daß man die Aetherlösung der Alkaloide bei lebhaftem Sieden etwa auf die Hälfte abdestilliert. Dies ist jedoch nur dann der Fall, wenn die Lösung vor der Destillation wirklich absolut blank ist. Selbst geringe schleierige Trübungen halten beim Abdestillieren des Aethers die flüchtigen Amine zurück. Schüttelt man dann mit $^1/_{10}$ Normalsäure das Alkaloid aus, so erfaßt man gleichzeitig diese flüchtigen Amine. Da die Feststellung der vorhandenen Alkaloidmenge darin besteht, daß man den Ueberschuß der $^1/_{10}$ Normarsäure zurückmißt, so wird außer dem Alkaloid auch das flüchtige Amin mittitriert. Die so erhaltenen Ueberwerte können leicht 100 % betragen.

Das Alkalisierungsmittel.

Die Frage, welches Alkalisierungsmittel anzuwenden ist, um die Alkaloidsalze in freie Alkaloide überzuführen, ist bisher offen gelassen worden. Da die in Frage kommenden Alkaloide sämtlich aus ihren löslichen Salzen nicht nur durch die starken Alkalien wie Natriumhydroxyd, sondern auch durch Natriumkarbonat und Ammoniak in Freiheit gesetzt werden, scheint es gleichgültig zu sein, welches dieser Alkalisierungsmittel man anwendet: und doch ist dem nicht so. Sehr häufig sind die Alkaloide an

Gerbstoff gebunden und da kommt es darauf an, ob diese gerbstoffsauren Alkaloide auch durch die genannten Alkalien zerlegt werden. Von dem starken Natriumhydroxyd sollte man das ohne weiteres erwarten. Die Erfahrungen an der Chinarinde lehren jedoch, daß das nicht der Fall ist. Diese gerbstoffsauren Chinaalkaloide sind so unlöslich in Wasser und haben anscheinend eine so geringe Oberfläche infolge Zusammenballung, daß bei der üblichen Einwirkungsdauer die Zerlegung nicht vollständig ist. Es ist deswegen erforderlich, die Droge erst aufzuschließen, was durch längeres Erhitzen im Wasserbade mit Säure (Salzsäure) geschieht. Wird dann mit Alkalilauge alkalisiert, so wird das Alkaloid frei und leicht in das organische Lösungsmittel überführbar. Liegen die Verhältnisse nicht so ungünstig, wie eben geschildert wurde, so genügt das Alkalisieren mit Natronlauge (z. B. bei Cortex Granati). Auch hier ist jedoch ein sehr starker Ueberschuß der Lauge erforderlich — nicht nur zur Zerlegung der natürlichen Salze, sondern auch um die Löslichkeit der Alkaloide in Wasser herabzusetzen. Bei den eben genannten Drogen ist Natronlauge unentbehrlich. Sollte sie nicht auch in allen anderen Fällen anwendbar sein? Dann käme man mit einem einzigen Alkalisierungsmittel aus. Sie ist aber nicht immer anwendbar. Ihre Verwendung verbietet sich, wenn die zu bestimmenden Alkaloide den Charakter von Phenolbasen tragen, d. h. Verbindungen sind, die ein oder mehrere freie Hydroxylgruppen an einem Benzolkern besitzen. Dank ihrer durch den Stickstoff bedingten basischen Eigenschaften bilden diese Phenolbasen mit Säuren Salze; setzt man zu deren Lösung in Wasser Natronlauge in genau äquivalenter Menge hinzu, so fallen die Basen aus — sie werden frei. Setzt man aber einen Ueberschuß von Lauge hinzu — und das tut man stets, weil man ja die Menge des Alkaloids nicht kennt, — so löst sich die Phenolbase als Natriumsalz wieder zu einem Salze auf, das als Elektrolyt nun nicht mehr ausschüttelbar ist. Dieser Fall

kommt bei den offizinellen alkaloidhaltigen Drogen nur selten vor (Secale cornutum). Natronlauge muß dann durch eine schwächere Base ersetzt werden, die nicht mehr zur Phenylatbildung befähigt ist, im genannten Falle Magnesiumoxyd. Auch in anderen Fällen ist Natronlauge geeignet die Alkaloide zu verändern (Arecolin), sodaß man stets da von ihrer Anwendung absehen muß, wo zu befürchten ist, daß sie auf das vorhandene Alkaloid einwirkt.

Die Verwendung von Natronlauge ist ferner nicht angebracht, wenn die fragliche Droge mehr oder weniger fettreich ist. Das Fett wird dann in erheblichem Maße verseift und die entstandene Seife wirkt sehr störend. In solchen Fällen sind milde Alkalisierungsmittel, wie Natriumcarbonat oder Ammoniak vorzuziehen. Fett gegenüber sind beide während der kurzen Einwirkungsdauer praktisch indifferent. Sie sind aber sonst nicht ganz gleichwertig.

Natriumcarbonat setzt sich mit den Alkaloidsalzen primär bis zum Gleichgewicht um zu Alkaloidcarbonat und Natriumsalz.

$$2\ \text{Alk. HCl} + \text{Na}_2\text{CO}_3 \rightleftarrows \text{Alk}_2.\text{H}_2\text{CO}_3 + 2\text{NaCl}$$

Bei den immerhin schwach basischen Eigenschaften der Alkaloide zerfallen die Alkaloidcarbonate in freies Alkaloid und Kohlensäure bzw. Wasser und Kohlensäureanhydrid.

$$\text{Alk}_2 \cdot \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftarrows 2\text{Alk} + \text{H}_2\text{CO}_3$$

$$\text{H}_2\text{CO}_3 \downarrow = \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$$

Da beim Schütteln der Flüssigkeiten Kohlendioxyd ausgetrieben wird, kann die Reaktion quartitativ zur Bildung von freiem Alkaloid führen. Wird aber zu zaghaft geschüttelt, so bleibt genügend Kohlensäure (H_2CO_3) in Lösung, um auch einen Teil des Alkaloides in wässeriger Lösung zu halten. Dieser Teil ist als Elektrolyt mit organischen Lösungsmitteln nicht ausschüttelbar. Die Karbonatbildung wird namentlich gefördert, wenn zu stark sauren Lösungen Natriumkarbonat hinzu gegeben wird. Ungenügendes Schütteln kann dann zu einem merkbaren Verlust führen.

Bei Ammoniak, das ja nur als Ammoniumhydroxyd wirkt, ist diese Gefahr nicht vorhanden, dafür tritt eine andere ein, die zu einem Mehrbefund führen kann: Schüttelt man nämlich wässerige Ammoniakflüssigkeit mit Aether, so nimmt letzterer beträchtliche Mengen Ammoniak auf. Bei den Alkaloidbestimmungen gehen also Alkaloide und Ammoniak in den Aether über. Würde man diese Lösung direkt mit $^1/_{10}$ Normalsäure ausschütteln, so würde diese nicht nur von den Alkaloiden, sondern auch vom Ammoniak neutralisiert werden. Da man den nicht neutralisierten Anteil zurückmißt und aus dem neutralisierten Anteile die Alkaloidmenge berechnet, würde erheblich zuviel Alkaloid gefunden werden. Da dieser Fehler dem Natriumkarbonat nicht eigen ist, neigt also die Wage eigentlich zu Gunsten des Natriumkarbonates.

Nun enthalten aber viele, wenn nicht alle Drogen kleine Mengen von Ammonium- bz. Aminsalzen, sodaß beim Alkalisieren mit Sodalösung doch etwas Ammoniak oder Amin in die ätherische Alkaloidlösung übergeht und entfernt werden muß, bevor man zur Ausschüttelung mit $^1/_{10}$ Normalsäure schreitet. Bei der Leichtflüchtigkeit dieser Körper genügt es, von der Alkaloidlösung etwa die Hälfte abzudestillieren, um sie praktisch quantitativ zu entfernen Bei dieser Destillation wird auch das Ammoniak entfernt, das aus der Ammoniakflüssigkeit als Alkalisierungsmittel in den Aether übergegangen ist, sodaß in den meisten Fällen gegen die Anwendung von Ammoniak als Alkalisierungsmittel kein Bedenken besteht.

Zusammenfassend läßt sich also sagen: Man erhält unter Anwendung eines geeigneten Alkalis eine Lösung der Alkaloide in einem organischen Lösungsmittel, die nach bestimmten Gesichtspunkten gereinigt wird. Durch Abdestillieren eines Teiles des Lösungsmittels werden die flüchtigen Amine entfernt. Die verbleibende Lösung wird entweder ganz von dem Lösungsmittel befreit und der

Rückstand entweder direkt oder indirekt (Restbestimmung) titriert, oder es wird der Lösung das Alkaloid durch Ausschütteln mit einer bekannten Menge $^1/_{10}$ Normalsäure entzogen und durch Rücktritation die Säuremenge ermittelt, die von dem Alkaloid neutralisiert worden ist. In einzelnen Fällen ist gewichtsanalytische Bestimmung notwendig.

Titration.

Für die maßanalytische Bestimmung der Alkaloide sind verschiedene Faktoren von großer Bedeutung. Die Bestimmung soll möglichst genau sein. Da das Verfahren nicht unerhebliche Fehlerquellen besitzt, muß die Menge der angewendeten Droge bzw. des galenischen Präparates so gewählt werden, daß die Fehlerquellen in ihrer Wirksamkeit tunlichst ausgeschaltet werden können. Es ist einleuchtend, daß die Fehler kleiner werden, wenn man nicht zu geringe Mengen Ausgangsmaterial verwendet. Dem steht aber entgegen, daß das Ausgangsmaterial manchmal recht kostbar ist und größere Mengen Ausgangsmaterial auch größere Mengen organischen Lösungsmittels erfordern. Das Verfahren soll aber nicht nur möglichst genau, sondern auch möglichst billig sein. Es galt also die Menge des Ausgangsmaterials sparsam zu bemessen.

Im Gegensatz dazu stand das Bestreben, die 1/100 Normallösungen auszuschalten, die bei den meisten Bestimmungen bisher Verwendung fanden. Die Titration mit 1/100 Normallösungen ist weder bequem noch überall anwendbar, da dazu nur Jodeosin als Indikator brauchbar ist. Dieser Indikator ist so empfindlich, daß schon die Alkaliabgabe des Glases stört und selbst zur Kontrolle nebenhergehende Blindversuche das Gefühl der Unsicherheit nicht beheben können. Wo Jodeosin versagt, hat das D. A. B. V unter Verwendung von Hämatoxylin als Indikator mit $^1/_{10}$ Normallösungen gearbeitet (China- und Ipecacuanha-Alkaloide).

Es war erwünscht, die Methoden zu vereinheitlichen. Der von E. Rupp und Loose dargestellte und empfohlene Indikator Methylrot bot dazu das Mittel, wengleich auch

er nicht immer ausreichte (s. nächsten Abschnitt). Methylrot gibt nur einen scharfen Umschlag, wenn man mit $^1/_{10}$ Normallösungen arbeitet. Die zur Neutralisation erforderliche Menge $^1/_{10}$ Normallösung ist bei dem geringen Alkaloidgehalt des Ausgangsmaterials meist recht klein, so daß die Verwendung der bisher üblichen Büretten — eingeteilt in $^1/_{10}$ ccm — zu nicht tragbaren Fehlern führt. Es ist also nötig, die Büretten zu verfeinern, dergestalt, daß $^1/_{50}$ ccm noch direkt abgelesen und Bruchteile davon geschätzt werden können — Feinbüretten. Dadurch wird es möglich, trotz geringer Menge des Ausgangsmaterials und trotz Verwendung von $^1/_{10}$ Normallösungen Werte zu erzielen, die denen nach D. A. B. V. erhaltenen an Genauigkeit zum mindesten gleichwertig sind.

Der Indikator.

Das Wasser ist in sehr geringem Maße nämlich bis zu einem Gleichgewicht in Ionen gespalten.

$$H_2O = H^{\cdot} + OH'$$

Nach dem Massenwirkungsgesetz kann man die Gleichung folgendermaßen formulieren

$$\frac{[H^{\cdot}] \times [OH']}{H_2O}\ ^{1})\ ^{2}) = K$$

Die Gleichung zeigt, daß das Produkt der Ionenkonzentration zum nicht dissoziierten Wasser im Verhältnis einer Konstanten steht, die experimentell auf verschiedenem Wege zu etwa 10^{-14} bei 25^0 gefunden worden ist. Demnach lautet die Gleichung des Wassers bei 25^0

$$[H^{\cdot}] \cdot [OH'] = 10^{-14}$$

Da bei der Dissoziation des Wassers stets gleiche Konzentrationen von $H^{\cdot}$ und OH'-Ionen entstehen müssen, so kann man mathematisch das eine für das andere setzen.

[1]) $[H^{\cdot}]$, $[OH']$ usw. bedeutet die Konzentration der betreffenden Körper in 1 Liter.

[2]) Rechnerisch 0,999 . . . ; da praktisch = 1, fällt es bei der Berechnung weg.

$[H^{\cdot}]\cdot[H^{\cdot}] = 10^{-14}$ folg. $[H^{\cdot}] = \sqrt{10^{-14}} = 10^{-7}$

$[OH^{\cdot}]\cdot[OH^{\cdot}] = 10^{-14}$ folg. $[OH^{\cdot}] = \sqrt{10^{-14}} = 10^{-7}$

In reinem Wasser ist also die H·-Ionenkonzentration gleich der OH'-Ionenkonzentration; wir sprechen von neutraler Reaktion.

Alle wässerigen Lösungen enthalten demnach H· und OH'-Ionen; selbst in den denkbar stärkst sauren wässerigen Lösungen sind noch H·-Ionen vorhanden. Die graphische Darstellung möge die Abhängigkeit der [H·] und [OH'] von einander erläutern.

$[H^{\cdot}] \cdot 10^{-}$ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

$[OH'] \cdot 10^{-14}$ 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

Wie aus der Tabelle ersichtlich, ist bei der Kenntnis der Größe der Ionenart auch die der anderen bekannt. Ist z. B. $[OH'] = 10^{-12}$, so ergibt sich $[H^{\cdot}] = 10^{-2}$. Zur Vereinfachung der Schreibweise ist von Sörensen für den negativen Wert des Log $[H^{\cdot}]$ das Symbol PH bei allen Angaben der Wasserstoffionenkonzentration eingeführt: PHn entspricht also $[H^{\cdot}] = 10^{-n}$.

Bei der Ausführung einer Sättigungsanalyse — und darum handelt es sich bei einer Alkaloid-Titration — muß man nach den vorhergehenden Ausführungen verlangen, daß der Endpunkt der Titration durch Farbumschlag erkannt wird, wenn auf ein Aequivalent Base ein Aequivalent Säure zugesetzt ist. Das müßte bei PH7 der Fall sein, wenn nicht das entstehende Salz der Hydrolyse unterworfen wäre. Die Salze schwacher Säuren oder Basen sind aber entsprechend der Elektrolytnatur der Säure bezw. Base hydrolytisch dissoziiert, nach der Gleichung

$$BS^{1}) \rightleftarrows B' + S'$$

$$H_2O \rightleftarrows OH' + H^{\cdot}$$

$$\overset{\downarrow}{BOH} \qquad \overset{\downarrow}{SH}$$

[1]) B· ist das Kation der Base und S' das Anion der Säure.

Ist die Base schwächer als die Säure, so müssen die H'-Ionen überwiegen — „saure Reaktion" —, und wenn die Säure schwächer ist, so überwiegen die OH'Ionen „alkalische Reaktion". Betrachten wir danach die Verhältnisse beim Ammoniak, das ja die Grundsubstanz der Alkaloide ist, so finden wir: Beim Versetzen einer Normal-Ammoniak-Lösung mit der äquivalenten Menge Salzsäure bildet sich Ammoniumchlorid, das nach der Hydrolysengleichung eine P_H von 4,62 hat, wenn die scheinbare Dissoziationskonstante (K_{BOH}) der Ammoniakflüssigkeit $= 10^{-4,75}$ gesetzt wird.

$$|H'| = \sqrt{\frac{K_{H_2O}}{K_{BOH}} \cdot C_{salz}} = \sqrt{\frac{10^{-14}}{10^{-4,75}} \cdot 10^{0}} = 10^{-4,62} = P_H\,4,62$$

Für eine $^1/_{10}$ Normal-Lösung ergibt dieselbe Rechnung $P_H + 5,12$.

Nach der erwähnten Regel, nach der man bis zu der P_H titriert, die das Salz in wässeriger Lösung aufweist, müßte man daher bei Anwendung einer Normallösung bis $P_H + 4,62$ und bei Anwendung einer $^1/_{10}$ Normallösung bis $P_H - 5,12$ titrieren. Der Umschlagspunkt der gebräuchlichen Indikatoren liegt etwa für:

Methylorange	bei	P_H 4
Methylrot	„	„ 5
Lackmus	„	„ 7
Phenolphtalein	„	„ 9

Die Wahl muß daher auf Methylrot fallen. Tatsächlich wird auch durch die Erfahrung bestätigt, daß der geeigneteste Indikator für die Titration von Ammoniak Methylrot ist.

Die Alkaloide sind Abkömmlinge des Ammoniaks, entstanden durch Ersatz der Wasserstoffatome durch organische Reste (Alkyle). Wenn durch diesen Substitutionsvorgang die basenbildenten Eigenschaften nicht wesentlich verändert werden, so muß für die maßanalytische Bestimmung der Alkaloide derselbe Indikator (Methylrot) geeignet sein. Bei den meisten Alkaloiden unserer offizi-

nellen Drogen trifft das zu.: Wir verwenden daher bei ihnen Methylrot als Indikator.

Bei einigen Alkaloiden (Hydrastin, Narkotin, Mutterkornalkaloide) liegt jedoch der Neutralisationspunkt bei einem niedrigeren P_H und zwar bei etwa P_H 4. Damit kommen wir in das Umschlagsgebiet des Methylorange, das denn auch für die maßanalytische Bestimmung dieser Alkaloide anzuwenden ist.

Ist der basenbildende Charakter der Ammoniakderivate noch schwächer ausgebildet, derart daß zwar eine Salzbildung noch möglich ist, die hydrolytische Dissoziation aber zu einer $P_H <$ als 4 führt, so ist eine maßanalytische Bestimmung nicht mehr möglich da wir keinen Indikator besitzen, der bei dieser Wasserstoffionen-Konzentration noch einen brauchbaren Farbumschlag aufweist. In diesen Fällen sind wir also auf die gewichtsanalytische Bestimmung angewiesen. In die genannte Kategorie von Ammoniakabkömmlingen gehören die Säureamide, die ja streng genommen nicht zu den Alkaloiden gerechnet werden dürfen. Uebereinkunftsgemäß macht man aber bei den Purinderivaten (Koffein, Theobromin) und dem Colchicin eine Ausnahme. Bei Coffein und Theobromin macht die gewichtsanalytische Bestimmung bei den Arzneibuchpräparaten keine Schwierigkeit, da in ihnen das Alkaloid rein ist und es sich nur darum handelt, es von analytisch gänzlich verschiedenen Stoffen zu trennen. Etwas ungünstiger liegen die Verhältnisse beim Colchicin, dessen Bestimmung in Semen und Tinktura Colchici in Frage kommt. Seine große Wasserlöslichkeit schien ein Ausschüttelungsverfahren unmöglich zu machen. Es wurde jedoch gefunden, daß nach Sättigung der wässerigen Lösung mit Kochsalz schon eine einzige Ausschüttelung mit Chloroform genügt, um das Colchicin der wässerigen Phase zu entziehen.

Berechnung der Analysenresultate.

Wenden wir uns der Anwendung der Alkaloidgehaltsbestimmungen bei den therapeutisch wichtigen Drogen zu, so müssen wir berücksichtigen, daß in der Pflanze in der Regel mehrere Alkaloide nebeneinander vorkommen. Sie gehen bei der Extraktion mit organischen Lösungsmitteln aus dem alkalischen Ansatz entweder gemeinsam in Lösung und werden zusammen bestimmt, oder können auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt werden. Diese Trennung ist bisweilen beabsichtigt, z. B. Ipecacuanha, Areca catechu, Hydrastis. Im ersteren Falle wird das Resultat der Titration entweder auf das in überwiegender Menge vorhandene Alkaloid bezogen, oder auf das Gemisch der Hauptalkaloide. Im zweiten Falle legen wir der Berechnung des Resultates das Molekulargewicht des allein bestimmten Alkaloides zugrunde.

a) Drogen, die ein Haupt-Alkaloid enthalten.

Aus der Familie der Solanaceen werden die Blätter von Atropa Belladonna und Hyoscyamusniger arzneilich angewendet. Die drei wichtigsten Basen Atropin, Hyoscyamin und Skopolamin sind chemisch sehr nahe verwandt. Primär führen die Solanaceen Hyoscyamin, das sich eventuell schon bei der Aufbewahrung, sicher aber bei der Bereitung des Präparates zu Atropin razemisiert. Auch in der physiologischen Wirkung sind sich diese Alkaloide fast völlig gleich, sodaß die Berechnung der Titration in diesem Falle auf das Hauptalkaloid (Hyoscyamin) erfolgen kann.

Von den Colchicaceen wird nur der Same von Colchicum autumnale arzneilich verwendet. In Form der Tinktur findet er eine bedeutende Anwendung als Gichtmittel. Infolge seiner chemischen Natur als Säureamid weicht Colchicin, wie bereits erwähnt, in vieler Hinsicht von den „Alkaloiden im engeren Sinne“ ab, sodaß eine maßanalytische Bestimmung des Colchicins auf dem Wege einer direkten Sättigungsanalyse nicht ausführbar ist. Es konnte jedoch unter sinngemäßer Abänderung der Methode

nach Gordin[1]) eine indirekte maßanalytische Bestimmungsvorschrift ausgearbeitet werden (s. S. 35).

b) Drogen, die mehrere Alkaloide enthalten.

In vielen Fällen ist es untunlich, die Berechnung auf ein Alkaloid zu beschränken, nämlich dann, wenn mehrere Hauptalkaloide vorhanden sind. Dieses gilt für die meisten Dikotyledonen. Man muß dann der Berechnung das arithmetische Mittel der Molekulargewichte der wichtigsten Alkaloide zugrunde legen.

Von den zahlreichen China-Alkaloiden, die in der Rinde der Rubiaceen-Gattung Cinchona enthalten sind, sind Chinin und Cinchonin als die wichtigsten zu nennen. Beide Alkaloide sind in der Droge in wechselndem Mengenverhältnis vorhanden. Etwas anders liegen die Verhältnisse bei den Samen von Strychnos Nux vomica; diese enthalten die in der physiologischen Wirkung sich ähnlichen Alkaloide Strychnin und Brucin im Durchschnitt im Verhältnis ihrer Molekulargewichte. Die Rinde der Wurzel und des Stammes von Punica Granatum enthält neben Pelletierin und Isopelletierin mehrere untereinander verwandte Alkaloide. Da bei den erwähnten Alkaloiden die Mengenverhältnisse der einzelnen Alkaloide in den Drogen nicht genau bekannt sind und die Trennung der verschiedenen Basen ihrer ähnlichen Eigenschaften wegen auf große Schwierigkeiten stößt, muß der Berechnung der Alkaloidbestimmung das Mittel ihrer Molekulargewichte zugrunde gelegt werden.

Bestimmung des Hauptalkaloides.

In allen Fällen, in denen eine Bestimmung des Gesamtalkaloidgehaltes erfolgt, ist der Gang der Analysen nach den allgemeinen Grundsätzen durchführbar sofern die Eigenschaften der Alkaloide (Colchicin) nicht eine besondere Arbeitsweise erforderlich machen. Enthält jedoch die Droge mehrere physiologisch verschieden wirkende

[1]) Ber. 32., 2871 (1899).

Alkaloide, so ist eine gesonderte Bestimmung der wichtigsten dieser Basen notwendig.

Von den drei in der Brechwurzel enthaltenen Alkaloiden Emetin, Cephalein und Psychotrin sind nur die beiden ersteren therapeutisch wichtig, während Psychotrin nach Lowin[1]) arzneilich wertlos ist. Da Psychotrin in Aether unlöslich ist, kann man leicht eine Trennung der wirksamen von den unwirksamen Bestandteilen erreichen. Aus diesem Grunde verwendete ich im Gegensatz zu dem D. A. B. V, das die Wurzel mit Chloroform-Aether extrahieren läßt, nur Aether, wenn auch in den untersuchten Fällen der Psychotringehalt der Droge derart gering war, daß die Anwendung von Chloroform-Aether einerseits und Aether andererseits keine Aenderung der Analysenergebnisse hervorrief.

Von den Palmen zeichnet sich Areca catechu durch größeren Alkaloidgehalt aus. Außer den in geringen Mengen vorkommenden Nebenalkaloiden Guvacin und Arecain enthält diese Palme Arecolin und Arecaidin, von denen Arecolin allein das therapeutisch wichtige Alkaloid ist. Chemisch stehen diese Alkaloide in sehr naher Beziehung; Arecaidin ist N-Methyltetrahydronicotinsäure und Arecolin der Methylester dieser Verbindung. Da Arecaidin Betain-Charakter besitzt, tritt es in saurer, alkalischer oder neutraler Lösung stets als Elektrolyt auf und ist als solches nicht ausschüttelbar, während Arecolin sich als Ester mit nur basischen Eigenschaften aus alkalischer Lösung mit Aether ausschütteln läßt.

In dem Rhizom von Hydrastis canadensis finden wir neben Hydrastin auch Berberin vor. Obgleich dieses Alkaloid in Aether nicht löslich ist, geht es aus stark alkalischer Lösung z. T. in Aether über, weil durch die Hydroxylionen der Uebergang aus der quartären Ammoniumform in die Carbinolform herbeigeführt wird. Enthält die

[1]) Diss. Rostock, Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha-Alkaloide.

ätherische Extraktionsflüssigkeit nur eine geringe Menge dieser Base, so wird durch die intensiv gelbe Farbe der Lösung, die durch Berberin und andere gelbfärbende Stoffe bedingt wird, die Ausführung der Titration sehr erschwert, zumal man wegen der schwach basischen Natur des Hydrastins Methylorange als Indikator wählen muß. Eine Trennung der beiden Alkaloide ist daher zur Ausführung einer einwandfreien Analyse erforderlich. Zu diesem Zweck kann man sich entweder die Verschiedenheit der physikalischen oder die der chemischen Eigenschaften der Basen zu Nutze machen. Im ersteren Falle entfernt man das Berberin durch Zugabe von Petroläther zu dem ätherischen Auszuge, wodurch die an sich schon geringe Löslichkeit des Berberins genügend herabgesetzt wird. Versetzt man andererseits den wässerigen Ansatz mit Jodkali, so fällt Berberin als schwerlösliches Jodid aus.

Schwieriger gestaltet sich die Trennung bei den physiologisch sehr verschieden wirkenden Mutterkornalkaloiden; obgleich die Bestandteile des Mutterkorns wiederholt den Gegenstand eingehender Untersuchungen gebildet haben, ist die Kenntnis derselben immer noch recht unvollständig. Als spezifisch wirksame und chemisch einheitliche Bestandteile gelten heute nach den Arbeiten von F. Kraft[1]) G. Barger[2]) H. Dale[3]) F. H. Karr, Th. Tanret und neuerdings von A. Stoll folgende Körper:

1) Das Ergotamin, der Träger der uteruskontrahierenden Wirkung und 2) das Ergotoxin, das Gangrän des Hahnenkammes, Blutdrucksteigerung und Kontraktion des Uterus erzeugt.

Als unspezifisch wirksame Bestandteile sind zu nennen:

1) Das p-oxy-Phenyläthylamin (Tyramin), dessen Wirkung der des Adrenalins nahesteht,

2) das β-Imidazoläthylamin (Histamin) mit blutdruckerniedrigender Wirkung,

[1]) Ar. 1906, 336 [2]) C. 1907 II, 922 [3]) C. 1911 I, 493

3) das Agmatin, Guanido-Buthylamin mit blutdruckerniedrigender Wirkung und

4) das Acetylcholin, das blutdrucksenkend und erregend auf die Darmmuskulatur wirkt.

Die beiden erstgenannten spezifisch wirkenden Alkaloide enthalten je 5 Atome Stickstoff und reagieren sehr schwach basisch. Im Gegensatz zu den unspezifischen Bestandteilen sind sie in Wasser nur sehr schwer löslich. Als geeignetes organisches Lösungsmittel ist Aceton und Chloroform zu nennen, während Aether in größerer Menge erforderlich ist. Gegen höhere Temperaturen sind die Alkaloide sehr empfindlich. Trotz der schwach basischen Natur liefern sie mit den verschiedensten Säuren in reinem Zustande gut kristallisierende Salze, die im allgemeinen in Wasser nicht sehr leicht löslich sind.

Eine getrennte Bestimmung der wasserunlöslichen spezifisch wirkenden Alkaloide (Ergotamin, Ergotoxin) von den Basen des Histamintypus ist zur Beurteilung des Mutterkorns erforderlich. Da beide Alkaloidgruppen in den erwähnten organischen Lösungsmitteln löslich sind, mußte man eine spätere Phase zur Bestimmung der Trennung benutzen. Es gelingt unter Berücksichtigung der Eigenschaften der Droge (s. praktischer Teil) die Gesamtalkaloide in Form ihrer Hydrochloride in Lösung zu bringen. Versetzt man diese salzsauren Lösungen mit Natriumkarbonat in geringem Ueberschuß, so fallen die wasserunlöslichen hochmolekularen Alkaloide (Ergotamin, Ergotoxin) nach einigem Stehen in der Kälte quantitativ aus. Man hat nach dem Sammeln die Wahl zwischen der gewichtsanalytischen und der titrimetrischen Bestimmung (s. praktischer Teil). Löst man den noch feuchten Alkaloidniederschlag in überschüssiger $^1/_{10}$ Normalsalzsäure auf, so gelingt es, unter Anwendung von Methylorange als Indikator, den Endpunkt der Rücktitration mit $^1/_{10}$ Normallauge genügend genau zu erkennen.

Eine noch größere Anzahl therapeutisch verschieden

wirkender Alkaloide wie im Mutterkorn finden wir im Opium. Der Hauptträger der narkotischen Wirkung des Opiums ist das Morphin, das in wechselnden Mengenverhältnissen in den Opiumsorten verschiedener Herkunft enthalten ist. (6—20%). Für die Bewertung des Opiums ist daher die Bestimmung des Morphingehaltes von größter Bedeutung. Wie schwierig die quantitative Trennung des Morphins von den anderen in der Droge enthaltenen Basen bei Ausführung der Gehaltsbestimmung ist, beweist die darüber erschienene Literatur[1]).

Nach der Vorschrift des D. A. B. V werden aus einem wässerigen Opiumauszug zunächst die Nebenalkaloide durch Ammoniak gefällt und sofort abfiltriert. Durch weiteren Zusatz von Ammoniak zu dem Filtrat wird danach das Morphin in Freiheit gesetzt, durch Schütteln mit Essigäther die restlichen Nebenalkaloide entfernt und das Morphin zur Kristallisation gezwungen. Nach dem Sammeln und Trocknen bei 100° folgt eine Auflösung in $^1/_{10}$ Normalsalzsäure und die Rücktitration der unverbrauchten Säure

Diese Methode genügt den Anforderungen der Praxis. A. Heiduschka u. C. Kreuzer[2]) bewiesen jedoch 1913, daß auch die Resultate dieser Vorschrift nicht ganz einwandfrei seien. Sie stellten fest, daß die Werte bei gefälschtem Opium mit zu geringem Morphingehalt stets zu niedrig ausfielen. Dieser Fehler konnte durch die Löslichkeit des Morphins in Ammoniakflüssigkeit bedingt werden. Mit der Lösung dieser Frage beschäftigten sich Heiduschka u. Faul[3]); sie fanden, daß die Löslichkeit des Morphins in einer wässerigen Ammoniaklösung nicht proportional der Konzentration des Ammoniaks ist, sondern daß die Löslichkeit langsamer zunimmt als der Konzentration des Ammoniak entspricht. Auf Grund praktischer

[1]) Es sei auf die Literatursammlung von A. Heiduschka u. M. Faul hingewiesen, Arch. d. Pharm. 1917, 441.

[2]) Apotheker Ztg. 1913, 835.

[3]) Arch. d. Pharm. 1917, 441.

Versuche und theoretischer Berechnung zeigen sie, daß die Löslichkeit des Morphins in Ammoniak dessen Hydroxylionen-Konzentration proportional ist. Vergleichende Analysen mit $^1/_{10}$ Normal-Morphin-Hydrochloridlösung führen sie zu der Annahme, daß die Anwendung der 1,75fachen äquivalenten Menge Ammoniak erforderlich ist, um den theoretisch berechneten Wert zu erhalten. Nach diesen Arbeiten würde sich für die D. A. B. V-Methode bei 12%igem Opium ein Morphinverlust von 0,105% errechnen lassen. Bei morphinarmem Opium würde sich mit Zunahme des Ammoniaküberschusses dieser Fehler noch vergrößern. Bestimmungen in Milchzucker-Morphin-Verreibungen weisen auf die Anwendungsmöglichkeit obiger Korrektur hin.

Der Ammoniak-Zusatz der Vorschrift des D. A. B. V entspricht den von Eugen Dieterich[1]) empirisch an Opium ermittelten Mengen; er wäre nach obiger Theorie zu hoch. Es scheint jedoch fraglich, ob man die unter Anwendung reinster Morphinlösung erhaltenen Resultate mit denen aus dem wässerigen, von den Nebenalkaloiden befreiten Opiumauszügen erhaltenen ohne weiteres vergleichen kann. Die sonstigen Extraktivstoffe sind wohl geeignet die Verhältnisse zu verändern, sodaß bei der Wahl zwischen der empirisch oder der theoretisch ermittelten Ammoniakmenge eher die erstere vorzuziehen ist.

Da die D. A. B. V-Methode stets die gleiche Menge von Ammoniak ohne Rücksichtnahme auf den schwankenden Säure- und Morphingehalt des Opiums anwenden läßt, bleiben stark wechselnde Mengen von Ammoniak im Ueberschuß, und davon ist die Größe des Fehlers abhängig. Durch Zusatz eines Puffers — Chlorammonium nach Schousen[2]) und Borax nach Hansen[3]) — wird diese

[1]) Pharm. Zentralhalle 1890, 591.
[2]) Farmazevtik Tidende 1922, 482.
[3]) Schw. Apoth. Ztg. 1924, 651.

Fehlerquelle nahezu ausgeschaltet (P_H 8,7 - 8,5). Zum gleichen Ergebnis kommt man nach der Kalkmethode, die im folgenden besprochen wird.

Die Kalkmethode.

Das Wesen der Kalkmethode besteht darin, daß z. B. 5 g des Ausgangsmaterials (Opium) mit 1,5 g Aetzkalk, der mit 0,5 g Wasser frisch gelöscht ist, verrieben und in 47 g Wasser eingetragen werden. Es fallen Narkotin und die Nebenalkaloide als Basen aus, die von dem wasserlöslichen Calciummorphinat durch Filtration getrennt werden. Durch Zusatz von 1 g Chlorammonium zu 30 g des Filtrates wird das Morphin in Freiheit gesetzt und durch Schütteln mit Essigäther oder Aether-Alkohol (5+1) zur Ausscheidung und Kristallisation gebracht. Da sich stets nur soviel Chlorammonium umsetzt, wie zur Umsetzung des Calciummorphinates und zur Bindung des im Filtrat gelösten Calciumhydroxydes gebraucht wird, ist der Ueberschuß von Ammoniak hierdurch auf ein ganz geringes und fast konstantes Maß reduziert. Die Anwendung einer besonderen Pufferung ist unnötig, da das in erheblichem Ueberschuß zugesetzte Ammoniumchlorid bereits in diesem Sinne wirkt. Der Fehler ist daher ein konstanter und kann bei der Berechnung berücksichtigt werden.

Die weitere Verarbeitung erfolgt dann nach den Angaben des D. A. B. V. Zur Abscheidung der Morphinkristalle und zur gleichzeitigen Entfernung der wasserlöslichen Basen (Kodein) war die Wahl zwischen Essigäther und Aether-Alkohol (5 + 1) zu treffen. Das Löslichkeitsverhältnis beider für Morphin ist etwa dasselbe. Die Erfahrung zeigte, daß die Anwendung von Aether-Alkohol vielfach vorzuziehen ist.

Für die glatte Trennung der ätherischen Phase von der wässerigen spielt nach meinen Versuchen die Konzentration der Lösung eine große Rolle. Bei manchen Opiumsorten und daraus dargestellten Opiumkonzentraten konnte

ich beobachten, daß z. B. nach dem Vorschlage der Niederländischen Pharmakopoe-Kommission[1]) bereitete Kalkauszüge nach Zusatz von Ammoniumchlorid beim Schütteln mit Aether oder Essigäther selbst innerhalb 24 Stunden untrennbare Emulsionen bildeten, während bei verdünnteren Kalkauszügen diese gefürchtete Erscheinung nicht auftrat.

Neben den Alkaloiden enthält Opium erhebliche Mengen Kautschuk, Pflanzeneiweiß, Harz, Schleim und ähnliche Bestandteile; von der relativen Zusammensetzung hängt das gute Gelingen der Analysen ab. Opium aus Smyrna und Konstantinopel wiesen einen relativ geringen Gehalt an diesen Bestandteilen auf, während Sorten aus Persien und Guevé daran derart reich waren, daß eine Bestimmung nach der Vorschrift des D. A. B. auf unüberwindliche Schwierigkeiten stieß. Beim Schütteln der alkalisierten mit Essigäther versetzten Opiumlösung entstand eine starke und langanhaltende Emulsion, die ein Sammeln und Auswaschen der Morphinkristalle nicht gestattete.

Eine gewisse Analysenschwierigkeit bietet bei sämtlichen erwähnten Methoden das Sammeln des Morphins auf einem Filter. Nach der Filtration der ätherischen Alkaloidlösung ist es erforderlich, das Filter zunächst an der Luft trocknen zu lassen, bevor man zum Aufgießen der wässerigen Phase schreitet. Eine vorherige Entfernung der noch Nebenalkaloid enthaltenden Aetherlösung ist erforderlich, da sonst durch das Verdunsten des Aethers auf dem Filter neben Morphin ein geringer Teil der ätherlöslichen Opiumalkaloide mit zur Bestimmung gebracht werden würde.

Wollte man bei der Ausführung der Bestimmung den früher erwähnten Grundsätzen gerecht werden, so war ein Herabsetzen der angewendeten Opiummenge erwünscht. Die Substanzmenge ließ sich bei der Kalkmethode ohne Gefahr für die Genauigkeit der Bestimmungen auf 1 g reduzieren. Um jede Fehlerquelle, die durch ungeeignete Filtration entstehen könnte, zu vermeiden, benutzte ich zum

[1]) Pharm. Weekblatt 1925 Nr. 9.

Sammeln der Morphinkristalle Glassinter-Nutschen von 10 ccm Inhalt und bestimmter Korngröße[1]). Hierdurch gelingt es, ohne Mühe eine Trennung der wässerigen und der ätherischen Flüssigkeit von den Morphinkristallen zu erreichen — ein Vorteil, der von großer Bedeutung für die gute Ausführung der Analysen ist. Benutzt man nämlich, wie bisher üblich, ein Filter zum Sammeln der Morphinkristalle, so muß man ganz besondere Sorgfalt auf das Lösen des Morphins in $^1/_{10}$ Normalsalzsäure verwenden. Ein Behandeln und Auswaschen auf dem Filter genügt nicht zur quantitativen Erfassung des Morphins. Schüttelt man das Filter mit Säure in der die restlichen Morphinmenge enthaltenen Flasche, so entsteht leicht ein Papierbrei, der unverhältnismäßig große Mengen Wasser zum Auswaschen verbraucht. Diese Fehlermöglichkeiten werden durch die Benutzung der Nutsche vermieden.

Wie aus den vorstehenden Ausführungen ersichtlich ist, müssen bei der Ausarbeitung von Vorschriften zur Gehaltsbestimmung in alkaloidhaltigen Drogen in jedem einzelnen Falle die Eigenschaften der Drogen und der in ihr enthaltenen Alkaloide berücksichtigt werden. Ich wies bereits darauf hin, daß es unser Ziel sein muß, die Analysen möglichst einfach und mit möglichst kleinen Materialmengen auszuführen, um die Vorschriften den Verhältnissen der Praxis anzupassen. Sehen wir uns daraufhin die Literatur über Alkaloidgehaltsbestimmungen an, so stehen wir einer fast unübersehbaren Fülle einzelner Methoden gegenüber, die nur selten diese Anforderungen erfüllen. So bemüht sich z. B. die Pharmakopoea U. S. A., den Alkaloidgehalt quantitativ auf das Genaueste zu ermitteln. Die Vorschriften werden hierdurch derart kompliziert, und ihre Ausführung derart zeitraubend, daß der wohl auch nur scheinbare Erfolg in gar keinem Verhältnis zu der aufgewandten Mühe und den Kosten steht. Zu den Vorschriften der Pharmakopoen der einzelnen Länder haben wir noch

[1]) zu beziehen von Schott, Jena, 60 b G. $^3/_5$—7.

die vielen Verbesserungsvorschläge dieser Methoden hinzuzurechnen, sodaß es heute erforderlich ist, jedem Analysenresultat eine genaue Angabe über die benutzte Vorschrift beizufügen. Eine einheitliche Beurteilung der alkaloidhaltigen Drogen, die man unbedingt fordern muß, wird durch diesen Zustand sehr erschwert. Es ist das Ziel dieser Arbeit, durch Ausarbeitung von Vorschriften, die den oben erwähnten Grundsätzen möglichst gerecht werden, zur Bildung einer Grundlage für eine internationale Bearbeitung der Alkaloidsgehaltsbestimmungen beizutragen.

Die Gordinsche[1]) Titrationsmethode und ihre Anwendung auf Colchicin.

Zum qualitativen Nachweis der Alkaloide dienen eine Anzahl Reagentien, mit denen sie in saurer Lösung schwerlösliche Komplexsalze bilden. Versetzt man die Lösung eines Alkaloidsalzes mit einem Ueberschuß von $^1/_{10}$ Normalsalzsäure, so wird die hydrolytische Dissoziation wesentlich zurückgedrängt, sodaß es in der Lösung praktisch in nicht hydrolytisch dissoziierter Form vorliegt. Durch Zusatz eines neutralen Alkaloidfällungs-Reagenzes (z. B. Wagners oder Mayers Reagenz) setzt es sich mit dem Reagenz um; da diese Verbindungen schwer löslich sind, fallen sie aus und entziehen sich so der Dissoziation. Bei Anwendung von Wagners Reagenz handelt es sich um Polyjodwasserstoffsäuren $(HJ)_n$. Da bei glattem Verlauf der Reaktion bei einsäurigen Alkaloiden stets nur ein $H^·$ auf ein Molekül Alkaloid zur Bindung kommt, soll der Einfachheit halber der Verlauf der Reaktion unter Anwendung der Trijodwasserstoffsäure erläutert werden:

$$\text{Alk HX} + \text{KJ}_3 \rightleftarrows \underset{\downarrow}{\text{Alk HJ}_3} + \text{KX}$$

unlöslich

[1]) Ber. 32, 2871. (1899).

Löst man ein freies Alkaloid durch Zusatz einer bestimmten Menge $^1/_{10}$-Normalsäure auf, so wird also zur Bildung des Polyjodidniederschlages für eine Molekel Alkaloid je ein $H^{\cdot}$ verbraucht, sodaß die Säuremenge, die über den Neutralisationspunkt hinaus zum Auflösen des Alkaloides benutzt wird, in dem Filtrat des Alkaloid-Polyjodides zurückgemessen werden kann.

Doch nicht in allen Fällen verläuft die Reaktion nur im Sinne obiger Gleichung. Enthält das Alkaloid nur ein Stickstoffatom in der Molekel, so dürfte der Verlauf obiger Gleichung gesichert sein. Wie liegen aber die Verhältnisse bei Anwendung eines Alkaloides mit zwei Stickstoffatomen in der Molekel? Zur Beantwortung der Frage wollen wir den Reaktionsverlauf am Chinin erläutern. Chinin enthält in der Molekel ein stark basisches Stickstoffatom im Chinuklidinring und ein recht schwachbasisches im Chinolinring. Beim Versetzen von 1 Mol Alkaloid mit 1 Mol Säure bildet es ein neutrales in Wasser schwer lösliches Salz: — Neutralisation des Stickstoffatoms des Chinuklidinringes. Eine zweite Reihe von Salzen erhält man durch weiteren Säurezusatz: Das Stickstoffatom des Chinolinringes ist unter diesen Umständen zur Salzbildung befähigt. Diese Verbindungen werden in wässeriger Lösung hydrolytisch gespalten und reagieren sauer.

Berücksichtigen wir diese Eigenschaften bei der Fällung einer salzsauren Chininlösung, mit Wagners Reagenz, so wird sich der Reaktionsverlauf folgendermaßen abspielen können:

1) Liegt ein neutrales Salz vor, verläuft die Reaktion nach obiger Gleichung; durch ein Molekel Alkaloid wird ein $H^{\cdot}$ gebunden;

2) liegt ein saures Salz vor, verläuft die Reaktion nach folgender Gleichung:

$$\text{Alk}\,(HX)_2 + 2KJ_3 \rightleftarrows \text{Alk}\,(HJ_3)_2 + 2KX$$

durch ein Molekel Alkaloid werden also $2H^{\cdot}$ gebunden;

3) liegt ein Gemisch beider Salze vor, ver-

laufen die Reaktionen nebeneinander nach beiden Gleichungen; die Berechnung des Alkaloides auf Grund der gebundenen H· ist unmöglich.

Daß bei der Anwendung eines mehrere Stickstoffatoms enthaltenden Alkaloides ein Gemisch ein- und mehrbasischer Salze unter bestimmten Versuchsbedingungen entsteht, und mit Wagner's Reagenz im Sinne obiger Ausführungen reagiert, beweist die Arbeit von Kippenberger[1]). Er kommt auf Grund einer Nachprüfung der Gordin'schen Methode unter Verwendung von Strychnin zu der Ansicht, daß eine maßanalytische Alkaloidbestimmung auf diesem Wege nicht möglich sei. Die Analysenresultate der Kippenberger'schen Arbeit zeigen, daß für eine Molekel Alkaloid mindestens 1—2, in einigen Fällen bis zu 3 1/8 Molekeln Säure verbraucht werden.

Strychnin enthält 2 Stickstoffatome: Ein als Alkylamin und ein als Säureamid gebundenes. Zwar kennen wir von Strychnin nur eine Reihe von Salzen, sodaß wir bei günstiger Wahl der Versuchsbedingungen mit einem glatten Verlauf der Reaktion nach Gleichung 1 rechnen können. Kippenberger hat jedoch eine unverhältnismäßig große Menge Salzsäure zu seinen Versuchen verwendet; er löst 0,4 g Strychnin in 50 ccm Normalsalzsäure, füllt auf 100 ccm auf und nimmt einen aliquoten Teil zu einer Bestimmung. Zur Sättigung des Strychnins sind in diesem Falle nur etwa 1,2 ccm Normalsalzsäure erforderlich, sodaß ein Ueberschuß von etwa 48,8 ccm Säure vorhanden ist. Unter diesen Bedingungen dürfte auch der als Säureamid gebundene Stickstoff z. T. zur Salzbildung befähigt sein (vergleiche Colchicin); es entsteht ein Gemisch 1- und 2 basischer Salze. Die Resultate von Kippenberger, die zwischen Verbrauch von 1—2 Mol Säure für 1 Mol Alkaloid liegen, erklären sich also aus der unzweckmäßigen Anordnung der Versuchsbedingungen. Die Bestätigung dieser Ansicht finden wir in gewissem Sinne bereits in

[1]) Ztschrift, f. analyt. Chem. 42. 101, (1903)

der Kippenberger'schen Arbeit selbst. Als er die Säuremenge geringer wählte, und teilweise durch Kalilauge vor der Bestimmung abschwächte, fielen die Resultate günstiger aus, d. h. das säureamidische Stickstoffatom verlor zum größten Teil wieder die Fähigkeit Salze zu bilden.

Nicht erklärt sind die Werte von Kippenberger, die über 2 Mol Säure auf 1 Mol Alkaloid erfordert haben. Da Kippenberger nur einen aliquoten Teil des Bestimmungsansatzes zur Titration verwendete, war es anzunehmen, daß der sehr voluminöse Alkaloid-Polyjodid-Niederschlag in diesem Falle Säure mechanisch adsorbierte. Bei der Nachprüfung der Analysen unter den Bedingungen, bei denen Kippenberger Resultate bis zu 336 % erhalten hatte, kam ich zu ähnlichen, teilweise noch höheren Resultaten: 487 %[1]) 237 %, 253 %. Die Zahlen entsprechen einem Säureverbrauch von bedeutend mehr als 2 Mol Säure auf 1 Mol Alkaloid. Ich sammelte nun den Rest des Filtrates, wusch den Niederschlag sorgfältig mit kochsalzhaltigem Wasser bis zur neutralen Reaktion nach und bestimmte nach Entfärbung mit Natriumthiosulfat auch hier die ungebunden gebliebene Säure. Legte ich nun der Berechnung die Resultate der Titration des ersten aliquoten Teiles und der restlichen Filtrate zusammen zugrunde, (Bestimmung der gesamten angewendeten Strychninmenge), so erhielt ich Ergebnisse, die einem Säureverbrauch von 1—2 Mol Säure auf 1 Mol Alkaloid entsprechen (etwa 1,3 Mol Säure auf 1 Mol Alkaloid). Es kann somit als bewiesen erachtet werden, daß Strychnin unter den Bedingungen der Bestimmungen nach Kippenberger 1-und 2-säurig auftritt, ein Verbrauch von mehr als 2 Mol Säure auf 1 Mol Alkaloid jedoch durch die Analysenanordnung bedingt werden kann.

Daß unter den Bedingungen der Gordinschen Methode auch der als Säureamid vorliegende Stickstoff zur Salzbildung befähigt ist, beweist die Anwendung beim

[1]) Es wurde ein noch größerer Säureüberschuß wie nach Kippenberger verwendet.

Colchicin. Nach den Angaben Gordins gelingt die Ausfällung des Alkaloidniederschlages beim Colchicin nur bei derart großem Säureüberschuß, daß von einer Bestimmung abzusehen ist. Da die Methode gerade bei Colchicin, daß ja auf dem Wege einer direkten Sättigungsanalyse nicht zu bestimmen ist, von Bedeutung sein konnte, war es erwünscht, die Arbeiten von Gordin speziell für dieses Alkaloid nachzuprüfen und zu erweitern.

Durch entsprechende Versuche wurden die Angaben Gordins bestätigt. Fügt man zu einer mit $^1/_{10}$ Normalsalzsäure versetzten Colchicinlösung Mayers Reagenz hinzu, so entsteht kein Niederschlag sondern eine kolloide Lösung, aus der sich aber das Sol als Gel durch Zusatz von Natriumchloridlösung ausflocken läßt. Da jedoch die Titrationsergebnisse in einem aliquoten Teil des Filtrates unter sich große Schwankungen aufwiesen, mußte man von der Anwendung von Mayers Reagenz absehen.

Als Fällungsmittel wurde nun $^1/_{10}$ Normaljodlösung (Wagners Reagenz) angewendet und sonst in der gleichen Weise verfahren, wie eben erwähnt. Vor der Rücktitration der unverbrauchten Säure muß man hier den Ueberschuß von Jodlösung genau mit $^1/_{10}$ n Normal-Thiosulfatlösung entfernen, um eine farblose Titrationsflüssigkeit zu gewinnen. Bei den Versuchen wurden stets 4 ccm $^1/_{10}$ Normalsalzsäure angewendet, während die Colchicinmenge von 0,1 bis 0,025 g und eine wechselnde Menge des Fällungsmittels (20 – 10 ccm) gewählt wurde. Während man bei Anwendung von verhältnismäßig großen Mengen Colchicin Unterwerte erzielte, zeigten die Werte bei Anwendung der für die Gehaltsbestimmung in Semen Colchici in Frage kommenden Menge von 0,06—0,04 g Colchicin gute Uebereinstimmung mit der Theorie. Die Titration von 0,02 g führte dagegen zu geringen Ueberwerten (s. Analysentafel).

Fassen wir das Ergebnis der Untersuchungen zusammen, so kommen wir zu dem Resultat, daß diese indirekte maßanalytische Methode zwar nicht für alle Alkaloide anwend-

bar ist, daß aber das Colchicin unter Beobachtung eines ganz bestimmten Analysenganges in gewissen Fällen titrierbar ist. Wie aus den später folgenden Ausführungen bei der Besprechung der Gehaltsbestimmung in Semen Colchici hervorgeht, lassen sich auch hier geeignete Versuchsanordnungen finden, sodaß wir die Bestimmung des Alkaloidgehaltes entweder auf titrimetrischem oder auf gravimetrischem Wege ausführen können.

Praktischer Teil.

Strychnintitrationen nach Kippenberger.

Titration I.

0,4 g Strychnin wurden in 50 ccm Normalsalzsäure gelöst und die Lösung auf 100 ccm aufgefüllt. 30 ccm wurden mit 25 ccm Jodjodkali-Lösung (3 g Jodkali und 0,7 g Jod auf 100 ccm) versetzt und nach 5 Minuten filtriert. 20 ccm des Filtrates wurden mit $^1/_{10}$ Normal-Thiosulfatlösung genau entfärbt und darauf mit $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge titriert. (1 ccm $^1/_{10}$ Normalsalzsäure gleich 0,0334 g Strychnin Phenolphtalein als Indikator).

Titration II.

Der Rest des Filtrates wurde gesammelt, der Niederschlag mit kochsalzhaltigem Wasser bis zur neutralen Reaktion ausgewaschen und die vereinigten Lösungen, wie oben erwähnt, titriert.

Der Molekularsäureverbrauch auf 1 Mol Strychnin wurde

a) für Titration I und
b) für Titration I + II

unter Berücksichtigung der jeweilig angewendeten Strychninmenge berechnet. (Siehe Tafel 1 und 2.)

Ueber die Prüfung und Herstellung von Opiumkonzentrat.

Opiumkonzentrat besteht aus den salzsauren Salzen

der Gesamtalkaloide des Opiums in ihrer natürlichen prozentualen Zusammensetzung. Ueber den Gang der Herstellung des Präparates habe ich bereits im ersten Teil dieser Arbeit berichtet. Um sich von dem Reinheitsgrad und dem Morphingehalt überzeugen zu können, ist die Ausführung entsprechender Prüfungen und Gehaltsbestimmungen erforderlich.

Die Prüfungen ergeben sich aus dem Gang der Herstellung. Als Verunreinigung kommt Mekonsäure in Frage. Die Alkaloide werden aus Natriumbikarbonat alkalischer Lösung mit Phenolchloroform ausgeschüttelt. Die zugesetzte Menge des Lösungsmittels ist so zu wählen, daß auch das in Phenolchloroform verhältnismäßig schwer lösliche Morphin entfernt wird. Zur Entfernung des Phenols wird die wässerige Lösung mit Aether geschüttelt und mittels Eisenchloridlösung nach dem Ansäuern auf Mekonsäure geprüft.

Anorganische Verunreinigungen würden sich durch einen zu hohen Aschegehalt bemerkbar machen.

Wesentlich ist es, den Salzsäuregehalt festzulegen, der je nach der Natur des verarbeiteten Opiums innerhalb gewisser Grenzen schwanken wird. Eine gravimetrische Cl'-Bestimmung wird dadurch erschwert, daß man bei Fällung aus salpetersaurer Lösung mit Silbernitratlösung kein reines Chlorsilber erhält. Durch die Salpetersäure-Zugabe zu der wässerigen Lösung werden die Alkaloide z. T. schnell oxydiert; die Oxydationsprodukte fallen als bräunliche Flocken aus. Bei der titrimetrischen Bestimmung erschwert die braune Farbe der Lösung das Erkennen eines genauen Umschlages. Um allen Anforderungen der Praxis gerecht zu werden, muß man daher Grenzwerte festsetzen. Man gibt zunächst eine dem unteren Grenzwerte entsprechende Menge $^1/_{10}$ Normal-Silbernitrat-Lösung zu, sodaß in der Lösung noch Cl'Ionen im Ueberschuß vorhanden sind. Nach Entfernung des abgeschiedenen Clorsilbers muß auf eine weitere, dem oberen Grenzwerte entsprechende Zugabe

von $^1/_{10}$ Normalsilbernitrat-Lösung nochmals ein Niederschlag entstehen. Da nun in der Lösung keine Cl'Ionen mehr vorhanden sein dürfen, muß das Filtrat auf weiteren Zusatz von $^1{}_{10}$ Normalsilbernitrat-Lösung klar bleiben. Ich möchte Grenzwerte von mehr als $8{,}5 = 8{,}6 - 9{,}7\%$ vorschlagen.

Sind sonstige Verunreinigungen oder Verfälschungen nicht vorhanden, so läßt sich der Gehalt an Nebenalkaloiden mit genügender Genauigkeit berechnen, wenn man von 100 den Gehalt an Morphin, Salzsäure und Wasser abzieht. Eine Auflösung der Nebenalkaloide in die einzelnen Bestandteile ist praktisch undurchfürbar. Höchstens hätte es Zweck gehabt, die wichtigsten Nebenalkaloide, vor allem Narkotin, Kodein, Thebain, Papaverin und Narcein in ihrem Gehalt zu bestimmen. Da jedoch das Verhältnis dieser Alkaloide zu einander in den einzelnen Opiumsorten in sehr weiten Grenzen schwankt, muß man in der Praxis auf diese Einzelbestimmungen verzichten. Vorschläge zur Differenzierung stammen von E. Anneler[1]) und von E. Mannich u. L. Schwedes[2]).

Morphinbestimmung.

Nach den allgemein üblichen Methoden erhält man bei der Bestimmung des Morphingehaltes stets niedrigere Resultate, wie auf Grund von Opiumanalysen und den erhaltenen Ausbeuten zu erwarten wäre: die Resultate bleiben gewöhnlich um $4-5\%$ unter dem zu erwartenden Wert zurück; diese Angaben beziehen sich sowohl auf das Verfahren des D. A. B. V, die Natriumsalizylat-Methode des D. A. B. IV und auf die Vorschrift der Ph. Hel. IV.

Bei Anwendung der Ammoniak-Methode nach D. A. B. V zeigte es sich, daß selbst bei sinngemäßer Abänderung der Vorschrift Unterwerte erhalten wurden, die das Verfahren ungeeignet erscheinen ließen. Anneler (l. c.)

[1]) Arch. der Pharm. (1912), 186. 250 und 258, 130 (1920).
[2]) Apotheker Ztg. 1913, 82.

hat dieselben Beobachtungen gemacht und die Entstehung der Unterwerte darauf zurückgeführt, daß der durch Ammoniakzusatz entstehende sehr umfangreiche Alkaloidniederschlag garnicht rasch genug abfiltriert werden kann, um das Auskristallisieren eines Teiles des in Freiheit gesetzten Morphins auf und in dem Filter zu verhindern. Ich habe versucht, diese Fehlerquelle durch Zusatz von Seesand auszuschalten. Zwar erhielt ich hierbei bessere Werte, doch blieben sie hinter denen nach der Kalkmethode immer noch um mindestens 2 % zurück. Diese Beobachtung gilt nur für Opiumpräparate, nicht aber für Opium selbst, da hier die Kristallisation wegen der Anwesenheit von Opiumextraktivstoffen viel später einsetzt.

Auch bei der modifizierten Kalkmethode nach Anneler bleiben die Resultate um 3 % gegen die Theorie zu niedrig, Anneler fand den Fehlbetrag an Morphin in den Mutterlaugen der Bestimmung. Er schüttelte die Filtrate mit einer Isobutylalkohol-Chloroform-Mischung aus und dampfte das Lösungsmittel ein. Dabei wurde festgestellt, daß der Aether nur Spuren Morphin enthielt, die wässerige Lösung dagegen recht erhebliche Mengen. Der Fehler ist ein konstanter. Für 50 ccm Mutterlauge sind zu der gefundenen Morphinmenge 30 mg Morphin zu addieren.

Bestimmung der Nebenalkaloide.

Von den Nebenalkaloiden läßt sich nach Anneler Narkotin aus der mit Kochsalz gesättigten Pantoponlösung durch Ausschüttelung quantitativ gewinnen. Zur Bestimmung der Nebenalkaloide außer Narcein empfiehlt der Autor eine Auschüttelung der alkalikarbonatalkalischen Pantoponlösung mit Benzol. Die Anwendung von Benzol ist durch dessen hohen Siedepunkt nicht sehr bequem.

Mannich u. Schwedes (l. c.) bestimmen einen Teil der Nebenalkaloide durch Ausschütteln der alkalischen Pantoponlösung mit Aetherchloroform und benutzen die von den Nebenalkaloiden befreite Flüssigkeit weiterhin zur

Morphinbestimmung. Die etwas langwierige Bestimmung dürfte zur Anwendung in der Praxis nicht geeignet sein. Vergleichende Analysenresultate der einzelnen Methoden befinden sich am Ende dieser Ausführungen.

Pharmakologische Prüfung.

Es blieb noch übrig, den pharmakologischen Wirkungswert des Präparates zu prüfen. Besonderer Wert war auf die spezielle Opiumwirkung zu legen. Das uneingestellte Opiumkonzentrat wurde von Herrn Prof. Dr. Jahrmärker Direktor der Landesheilanstalt Marburg-Kappel einer Prüfung unterzogen (nachstehend die Abschrift des Gutachtens).:

„Mit dem übersandten Präparat haben wir, soweit es reichte, entsprechende Versuche gemacht. Wir geben Opium in Form von einfacher Opiumtinktur bei Depressionen mit Angst und haben das Präparat bei solchen Fällen versucht. Wir haben es gegeben teils bei solchen Fällen, die bereits eine höhere Opiumdosis regelmäßig bekommen hatten, bei denen eine plötzliche Entziehung also voraussichtlich deutliche Steigerungen der Angst gebracht hätte, teils auch — in zwei Fällen — wo eine Opiumbehandlung erst eingeleitet war. In einem Falle haben wir auch verschiedenfach Injektionen gemacht. Ueber das Ergebnis des Versuches können wir kurz mitteilen, daß das Präparat sichtlich die volle Opiumwirkung hatte, daß wir jedenfalls eine ungünstige Aenderung gegenüber der Darreichung von Opiumtinktur nicht beobachteten. Reizerscheinungen oder sonstige Störungen sind an der Einspritzstelle nicht aufgetreten".

Vorschrift zur Herstellung und Prüfung von Opiumkonzentrat.

100 g getrocknetes Opium werden in ein mittelfeines Pulver verwandelt, mit 100 g Seesand verrieben und mit

400 g Wasser eine Stunde lang auf dem Wasserbad erwärmt. Das erkaltete Gemisch wird durch ein Leinentuch geseiht und mit der Hand abgepreßt; der Rückstand wird mit wenig Wasser angerührt und wiederum abgepreßt. Darauf zieht man den Rückstand in derselben Weise nochmals mit 200 g Wasser aus, preßt ab und wäscht mit Wasser bis zu einem Gewichte von etwa 1000 g nach (Lösung A.).

Der Preßrückstand wird in derselben Weise, wie eben beschrieben, nacheinander mit einer Mischung von 15 ccm Normal-Salzsäure und 200 ccm Wasser sowie von 10 ccm Normal-Salzsäure und 200 ccm Wasser je 1 Stunde lang auf dem Wasserbad ausgezogen, nach dem Erkalten durchgeseiht, abgepreßt und mit Wasser auf etwa 500 g nachgewaschen (Lösung B).

Lösung A wird mit der Hälfte des Weißen eines Hühnereies geschüttelt, auf dem Wasserbade unter häufigem Umschwenken erhitzt, bis das Eiweiß ausgeflockt ist und nach dem Erkalten filtriert. Zu je 100 ccm des Filtrats werden in einer starkwandigen Flasche von etwa 1500 ccm Inhalt 8 ccm Aether zugegeben und die Flüssigkeit nach kräftigem Umschütteln mit 30 ccm Ammoniakflüssigkeit versetzt. Nun schüttelt man eine Viertelstunde lang kräftig durch, wobei ein allmählich kristallinisch werdender Niederschlag entsteht. Nach 12- bis 24 stündigem Stehen wird der Alkaloidniederschlag (1) gesammelt.

Das Filtrat wird mit 500 ccm Aether in einem Scheidetrichter ausgeschüttelt. Nach längerem Absetzen wird die ätherische Lösung möglichst vollständig von der wässerigen Schicht getrennt und zur Beseitigung von vorhandenem Schleim mit soviel getrocknetem Natriumsulfat versetzt, daß sich die Aetherlösung gut abgießen läßt. Die Ausschüttelung wird in derselben Weise mit 500 ccm Aether wiederholt und der Aether durch Destillation wiedergewonnen. Es verbleibt ein Alkaloidrückstand (2).

Die wässerige Lösung gibt man in eine Porzellan-

schale und erhitzt sie nach Zusatz von 40 ccm Natronlauge unter häufigem Umrühren auf dem Wasserbade, bis sie kaum noch nach Ammoniak riecht (3).

Lösung B wird in derselben Weise wie Lösung A mit Hühnereiweiß geklärt, filtriert und mit soviel kalt gesättigter Natriumazetatlösung versetzt, bis kein Niederschlag mehr entsteht. Nach 12- bis 24-stündigem Stehen wird der Alkaloidniederschlag (4) gesammelt; das Filtrat (5) wird mit Lösung 3 vereinigt.

Das Filtrat (5) und die Lösung (3) werden in einem Scheidetrichter mit 40 g Natriumbikarbonat versetzt und mit $^1/_{10}$ Raumteil einer Lösung von ein Teil Phenol in vier Teilen Chloroform 10 Minuten lang kräftig geschüttelt. Nach 12- bis 24-stündigem Stehen wird die dunkelgefärbte Chloroform-Phenollösung in einen zweiten Scheidetrichter abgelassen, allmählich mit dreiviertel Raumteilen Aether versetzt und nach kräftigem Umschütteln von den ausgeschiedenen Harzbestandteilen durch Filtration getrennt. Die klare Lösung wird nach Zusatz von weiteren dreiviertel Raumteilen Aether mit je 30, 10 nnd 10 ccm Normal-Salzsäure, denen etwa 50 ccm Wasser zugesetzt sind, nacheinander ausgeschüttelt. Die in einem Scheidetrichter vereinigten salzsauren Lösungen werden zur Entfernung des Phenols zweimal mit je 50 ccm Aether ausgeschüttelt.

Die von der ätherischen getrennte wässerige Schicht wird unter Umschwenken mit soviel des Alkaloidniederschlages 1 versetzt, daß sie Kongopapier nicht mehr bläut und Lackmuspapier nur schwach rötet, und auf dem Wasserbade bis zum Verschwinden des Aethergeruches gelinde erwärmt. Der Rest des Alkaloidniederschlages 1 bis auf etwa 0,5 g und der Alkaloidniederschlag 4 wird mit dem in dem Destillationskolben verbliebenen Alkaloidgemisch 2 vereinigt und mit etwa 30 ccm Weingeist nach Verschluß des Kolbens durch einen aufgesetzten Trichter auf dem Wasserbade erhitzt. Die entstandene

Lösung wird heiß abfiltriert und das Ungelöste noch zweimal mit je 20 ccm Weingeist in derselben Weise behandelt, wodurch nahezu völlige Lösung erzielt wird. Zu den vereinigten Filtraten läßt man aus einer Bürette vorsichtig so viel Normal-Salzsäure hinzufließen, daß Kongopapier nicht mehr gebläut und blaues Lackmuspapier nur schwach gerötet wird.

Darauf vereinigt man die beiden salzsauren Lösungen, erwärmt sie auf dem Wasserbade bei 50° bis 60° bis zum Verschwinden des Weingeistgeruches und filtriert durch ein angefeuchtetes Faltenfilter. Das Filtrat wird auf dem Wasserbade bei 50° bis 60° bis auf ein Gewicht von etwa 50 bis 60 g eingeengt und der beim Erkalten kristallinisch erstarrende Rückstand an einem vor Staub geschützten, zugigen Orte stehengelassen, bis er sich zerreiben läßt. Das so erhaltene Pulver wird über Aetzkalk im Exsikator bis zum gleichbleibenden Gewichte getrocknet und in ihm der Morphingehalt bestimmt.

Bestimmung des Morphingehaltes.

In einer mit einem Pistill versehenen gewogenen Porzellanschale werden 1,2 g Aetzkalk mit 0,5 ccm Wasser gelöscht. Damit verreibt man 0,6 g Opiumkonzentrat, die in einem kleinen Kölbchen unter gelindem Erwärmen in 5 ccm Wasser gelöst wurden, und verdünnt allmählich mit weiteren 20 ccm Wasser, die zuvor zum Ausspülen des Kölbchens dienten. Darauf bedeckt man die Porzellanschale mit einem Uhrglas, ergänzt nach halbstündigem Stehen das Gewicht des Schaleninhaltes auf 31,2 g mischt gut durch und filtriert durch ein trockenes Faltenfilter von 7 cm Durchmesser. 25 g des Filtrates (= 0,5 g Opiumkonzentrat) versetzt man in einem Arzneiglas von 50 ccm Inhalt mit 2,5 ccm Weingeist und 12,5 ccm Aether, schüttelt um, gibt 0,5 g Ammoniumchlorid hinzu und schüttelt die Mischung 10 Minuten lang kräftig durch. Nach 12- bis 18-stündigem Stehen bringt

man zunächst die Aetherschicht möglichst vollständig auf ein glattes Filter von 6 cm Durchmesser, gibt zu der in dem Arzneiglas zurückgebliebenen wässrigen Flüßigkeit 10 ccm Aether, bewegt die Mischung einige Augenblicke und bringt zunächst wiederum die Aetherschicht auf das Filter. Nach dem Ablaufen der ätherischen Flüßigkeit läßt man das Filter lufttrocken werden, gießt dann die wässerige Flüssigkeit, ohne auf die an den Wänden des Arzneiglases haftenden Kristalle Rücksicht zu nehmen, auf das Filter und spült dieses sowie das Arzneiglas dreimal mit je 5 ccm ätthergesättigtem Wasser nach. Nachdem das Arzneiglas gut ausgelaufen uud das Filter vollständig abgetropft ist, trocknet man bei 100°, löst dann die Morphinkristalle in 10 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure, gießt die Lösung in ein weithalsiges Kölbchen, wäscht Filter, Arzneiglas und Stopfen sorgfältig mit Wasser nach und verdünnt die Lösung schließlich auf etwa 50 ccm. Nach Zusatz von 2 Tropfen Methylrotlösung titriert man mit $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge bis zum Farbumschlage.

Aus der Anzahl der zur Sättigung des Morphins verbrauchten Kubikzentimeter $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure ergibt sich durch Multiplikation mit 5,704 und Addition von 3,5 der Morphingehalt in 100 g Opiumkonzentrat.

Durch Zusatz von Morphinhydrochlorid wird das Opiumkonzentrat auf einen Morphingehalt von 50 Prozent gebracht. Zur Berechnung der zur Einstellung von 100 g Opiumkonzentrat erforderlichen Menge Morphinhydrochlorid in Gramm subtrahiert man den bei der Morphinbestimmung des uneingestellten Opiumkonzentrates gefundenen Wert von 50 und multipliziert die Differenz mit 3,86.

Die Bestimmung des Morphingehaltes des eingestellten Opiumkonzentrates erfolgt auf die gleiche Weise, wie vorstehend beschrieben ist. Es dürfen nicht mehr als 2,20 und nicht weniger als 1,85 ccm $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge verbraucht werden, so daß mindestens 7,80 und höchstens 8,15 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure zur Sättigung des vorhan-

denen Morphins erforderlich sind, was unter Berücksichtigung der vorzunehmenden Korrektur von 3,5 Prozent einem Gehalte von 48 bis 50 Prozent Morphin entspricht (1 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure = 0,02852 g Morphin, Methylrot als Indikator).

Opiumkonzentrat ist ein hellbraunes bis schwachrötlich-braunes Pulver, das sich in etwa 15 Teilen Wasser und leicht in Weingeist löst. In Aether und Chloroform ist es unlöslich. Die wässerige Lösung ist rotbraun, schmeckt bitter, schäumt stark beim Umschütteln, verändert Kongopapier nicht und rötet Lackmuspapier schwach.

Aus der wässerigen Lösung (1+49) scheidet Natriumazetatlösung einen flockigen Niederschlag ab.

10 ccm der wässerigen Lösung (1+49) werden in einem kleinen Scheidetrichter nach Zusatz von 0,2 g Natriumbikarbonat mit 10 ccm einer Lösung von ein Teil Phenol in vier Teilen Chloroform einige Minuten lang geschüttelt. Nach völligem Absetzen läßt man die Chloroform-Phenol-Lösung ab, gibt zu der wässerigen Schicht 10 ccm Aether hinzu und schüttelt kräftig. Nach dem Absetzen dürfen 5 ccm der wässerigen Lösung nach dem Ansäuern mit Salzsäure nach Zusatz von einem Tropfen Eisenchloridlösung keine rote Färbung annehmen. (Mekonsäure).

15 ccm der wässerigen Lösung (1+49) werden mit 1 ccm Salpetersäure und 7,0 ccm $^1/_{10}$ Normal-Silbernitratlösung versetzt, auf dem Wasserbade bis zum Absetzen des gebildeten Niederschlags erwärmt und nach dem Erkalten filtriert. In dem Filtrat muß nach Zusatz von weiteren 1,0 ccm $^1/_{10}$ Normal-Silbernitrat-Lösung erneut eine Fällung entstehen. Wird die Flüssigkeit auf dem Wasserbade wiederum bis zum Absetzen des gebildeten Niederschlages erwärmt und nach dem Erkalten filtriert, so darf nach weiterem Zusatz von $^1/_{10}$ Normal-Silbernitrat-Lösung keine Trübung mehr entstehen, was einem Gehalte von 8,6 bis 9,7 Prozent Salzsäure entspricht.

0,2 g Opiumkonzentrat dürfen durch Trocknen bei

100° höchstens 0,018 g an Gewicht verlieren und nach dem Verbrennen keinen wägbaren Rückstand hinterlassen.
(Siehe Tafel 3).

Alkaloidgehaltsbestimmung in den offizinellen Drogen.

A. Indikator Methylrot.

Chinarinde und ihre Präparate.

Die zahlreichen Alkaloide, von denen Chinin und Cinchonin die wichtigsten sind, liegen in der Rinde als chinasaure und chinagerbsaure Salze vor; diesen Salzen sollen sie nach der Methode des D. A. B. 5 durch direkten Zusatz von Natronlauge entzogen werden. Dieses Ziel wird jedoch vermutlich aus rein mechanischen Gründen nur teilweise erreicht; denn läßt man nach Keller-Fromme dem Alkalisieren ein Erhitzen mit Salzsäure vorausgehen, so wird der Alkaloidgehalt erheblich höher gefunden. Durch die Säure werden die groben Alkaloidtannatmassen in Alkaloidhydrochlorid und Gerbsäuren zerlegt. Beim Neutralisieren werden zwar die Alkaloidtannate wieder gebildet, sie liegen aber in so feiner Verteilung vor, daß nunmehr der Zerlegung durch überschüssiges Alkali vollständig ist.

Von Bedeutung ist dann noch die anzuwendende Wassermenge. Bei einer Einwage von 2,5 g Droge verdünnt Keller-Fromme die Lösung des entstandenen Chininhydrochlorides mit 20 g Wasser, bevor alkalisiert und ausgeschüttelt wird. Da bei dieser Droge die Reinigung der Rohalkaloidlösung mit Traganth zu bevorzugen ist, entstehen durch die große Wassermenge bei der Weiterverarbeitung Schwierigkeiten, da die Menge des zur Wasserbindung benötigten Traganthes recht groß — etwa 5,5 g — bemessen sein muß. Durch vergleichende Analysen unter

[1]) Cäsar und Loretz, Jahresbericht 1924, 248.

Anwendung von 5 oder 10 g Wasser wurde festgestellt, daß ein geringerer Wasserzusatz zur Erzielung übereinstimmender Resultate genügte. Die Traganthmenge ließ sich daher auf 1 g reduzieren.

Aus den im allgemeinen Teil erwähnten Gründen wird zunächst die zugesetzte Salzsäure durch Natronlauge gebunden. Da Chinarinde praktisch frei von Fettbestandteilen ist, konnte man hier auf Ammoniakflüssigkeit als Alkalisierungsmittel verzichten und auch die Abscheidung der Alkaloide ohne Gefahr der Seifenbildung mit Natronlauge vornehmen.

Das geeignetste Lösungsmittel für Chinin ist Chloroform; dieses wird daher auch bei der Gehaltsbestimmung zunächst angewandt. Auf die gleichzeitige Anwendung von Aether kann man jedoch aus praktischen Gründen nicht verzichten: Um bequem abgießen zu können, muß die Alkaloidlösung spezifisch leichter als Wasser sein.

Chloroformäther veranlaßt recht starke Emulsionsbildung. Fromme verwendet zu ihrer Zerstörung Traganth, während D. A. B. 5 bei seinen umständlichen Reinigungsmethoden entweder überhaupt auf die Zerstörung der Emulsionen verzichtet (Cortex) oder einen Alkoholzusatz verschreibt, (Extrakte). Die Nachprüfung entschied zu Gunsten des Traganthes. Bei seiner Verwendung konnte man ohne Filtration eine durchaus klare Aether-Chloroformlösung von der zusammengeballten wässerigen Phase abgießen. Wurden die Flüssigkeitsmengen in der bei Extraktum Chinae aquosum D. A. B. 5 vorgeschriebenen Menge angewandt, so erwies sich, daß in der Löslichkeit des Chloroform-Aether-Alkoholgemisches in Wasser eine Fehlerquelle liegt.

Der Reinheitsgrad der erzielten Alkaloidlösung genügt; eine Reinigung entsprechend D. A. B. 5 ist unnötig. Die nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibenden Alkaloide sind direkt titrationsfähig. Um zu verhindern, daß sich bei Entfernung des Lösungsmittels die Alkaloide

harzig an den Gefäßwandungen abscheiden, fügt man vor der Destillation Weingeist hinzu und löst das vom Chloroformäther befreite Chinin erneut in Weingeist auf.

Das Arzneibuch läßt aus der Chinarinde Tinkturen und Extrakte herstellen und in ihnen den Alkaloidgehalt bestimmen. So weit diese Präparate noch erhebliche Mengen Alkohol enhalten, ist dessen Entfernung zunächst notwendig. Das D. A. B. 5. benutzt zu diesem Zweck eine Porzellanschale, an deren Wandungen sich der wässrige Rückstand in den meisten Fällen fest ansetzt und damit ein quantitatives Arbeiten sehr erschwert. Benutzt man dagegen ein kleines Kölbchen zu dieser Operation, so gelingt die Entfernung des Alkohols durch Einstellen des Kölbchens in ein siedendes Wasserbad ohne jede Mühe. Da zur Ausführung der weiteren Bestimmung dasselbe Kölbchen benutzt wird, sind Verluste vollkommen ausgeschlossen.

Das Chinafluidextrakt enthält nur 10 % Weingeist. Es wurde daher geprüft, ob die Entfernung dieser geringen Menge notwendig sei, da es sich bei der vorgesehenen Anwendung von 4 g Extrakt nur um 0,4 g Weingeist handelt. Die Resultate vergleichender Analysen blieben innerhalb der Fehlergrenze; von einer Entfernung des Alkohols konnte daher Abstand genommen werden. Fromme fällt vor Beginn der Bestimmung Pektinsstoffe des Extraktes durch Wasserzugabe aus. Die hierdurch verursachte umfangreiche wässrige Phase bereitet bei der weiteren Ausführung der Bestimmung einige Schwierigkeiten. Der entstandene voluminöse Niederschlag schließt offenbar durch Absorption Alkaloid ein, da die Resultate niedriger ausfallen als ohne diese Reinigung. Noch größer sind allerdings die Verluste nach der Methode des D. A. B. 5, bei der wir wie bei der Rinde den Aufschluß mit Salzsäure vermissen.

Berücksichtigt man diese Erfahrung bei der Gehaltsbestimmung in den Tinkturen, so stößt man auf keine besonderen Schwierigkeiten. Die Verjagung des Alkohols

läßt sich auf die eben geschilderte Weise ohne Mühe durchführen.

Gehaltsbestimmung der Chinarinde.

2 g fein gepulverter Chinarinde übergießt man in einem Arzneiglas von etwa 100 ccm Inhalt mit 1 g Salzsäure und 5 ccm Wasser und erhitzt das Gemisch 10 Minuten lang im siedenden Wasserbade. Nach dem Erkalten fügt man 15 g Chloroform und nach kräftigem Umschütteln 5 g Natronlauge hinzu und schüttelt das Gemisch 10 Minuten lang kräftig durch. Alsdann setzt man 25 g Aether und nach erneutem Umschütteln 1 g Traganthpulver hinzu. Nachdem man wieder einige Minuten durchgeschüttelt hat, gießt man 30 g der klaren Aether-Chloroformlösung (1=1,5 g Chinarinde) durch ein Wattebäuschchen in ein Kölbchen, fügt 10 ccm Weingeist hinzu und destilliert die Mischung bis zum Verschwinden des Aether-Chloroformgeruchs ab. Den Verdampfungsrückstand nimmt man mit 10 ccm Weingeist unter gelindem Erwärmen auf, verdünnt die Lösung mit 10 ccm Wasser und titriert nach Zusatz von 2 Tropfen Methylrotlösung mit 1 10-Normal-Salzsäure bis zum Farbumschlage. Hierzu müssen mindestens 3,15 ccm 1 10-Normal-Salzsäure verbraucht werden, was einem Mindestgehalte von 6,5 Prozent Alkaloiden entspricht (1 ccm $^1/_{10}$=Normal-Salzsäure=0,03092 g Alkaloide, berechnet auf Chinin und Cinchonin, Methylrot als Indikator.) (Siehe Tafel 4).

Gehaltsbestimmung des Chinafluidextraktes.

4 g Chinafluidextrakt werden in einem Arzneiglase von etwa 75 ccm mit einer Mischung von 10 g Chloroform und 10 g Aether kräftig durchgeschüttelt und mit 1,5 g Kalilauge versetzt. Nun schüttelt man abermals 10 Minuten lang und fügt weitere 20 g Aether hinzu. Alsdann

schüttelt man erneut kräftig durch, gibt 0,5 g Traganth hinzu, schüttelt nochmal einige Minuten lang und gießt die klare Chloroformäthermischung durch ein Wattebäuschchen in ein Kölbchen. Zu 30 g des Filtrats (= 3 g Chinafluidextrakt) fügt man 10 ccm Weingeist hinzu und destilliert die Mischung bis zum Verschwinden des Chloroformäthergeruches. Den Verdampfungsrückstand nimmt man mit 10 ccm Weingeist unter gelindem Erwärmen auf, verdünnt die Lösung mit 10 ccm Wasser und titriert nach Zusatz von 2 Tropfen Methylrotlösung mit $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure bis zum Farbumschlage. Hierzu müssen mindestens 3,4 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure verbraucht werden, was einem Mindestgehalte von 3,5 Prozent Alkaloiden entspricht (1 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure = 0,0309 g Chinin und Cinchonin, Methylrot als Indikator).

(Siehe Tafel 5).

Gehaltsbestimmung des weingeistigen Chinaextraktes.

2 g weingeistiges Chinaextrakt löst man in einem Arzneiglas von etwa 75 ccm Inhalt in 1 g Salzsäure und 10 ccm Wasser, fügt 15 g Chloroform sowie nach kräftigem Umschütteln 5 g Natronlauge hinzu und schüttelt die Mischung 10 Minuten lang kräftig durch. Alsdann fügt man 25 g Aether und nach erneutem Umschütteln 1 g Traganth hinzu. Nachdem man wieder einige Minuten durchgeschüttelt hat, gießt man die klare Aether-Chloroformmischung durch ein Wattebäuschchen in ein Kölbchen. Zu 20 g des Filtrats (= 1 g weingeistiges Chinaextrakt) fügt man 10 ccm Weingeist hinzu und destilliert die Mischung bis zum Verschwinden des Aether-Chloroformgeruchs. Den Verdampfungsrückstand nimmt man mit 10 ccm Weingeist unter gelindem Erwärmen auf, verdünnt die Lösung mit 10 ccm Wasser und titriert nach Zusatz von 2 Tropfen Methylrotlösung mit $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure bis zum Farbumschage. Hierzu müssen mindestens 3,88 ccm $^1/_{10}$-Normal-

Salzsäure verbraucht werden, was einem Mindestgehalte von 12 Prozent Alkaloiden entspricht, (1 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure = 0,03092 g Chinin und Chinchonin, Methylrot als Indikator. (Siehe Tafel 6).

Gehaltsbestimmung der Chinatinktur.

20 g Chinatinktur dampft man nach Zusatz von 1 g Salzsäure in einem gewogenen Kölbchen von etwa 100 ccm Inhalt im siedenden Wasserbad auf 5 g ein, fügt zu dem Rückstand nach dem Erkalten 15 g Chloroform sowie nach kräftigem Umschütteln 2,5 g Natronlauge hinzu und schüttelt das Gemisch 10 Minuten lang erneut durch. Alsdann fügt man 25 g Aether und nach kräftigem Umschütteln 1 g Traganth hinzu. Nachdem man wiederum einige Minuten lang durchgeschüttelt hat, filtriert man 30 g der klaren Aether-Chloroformlösung (= 15 g Chinatinktur) durch ein Wattebäuschchen in ein Kölbchen, fügt 10 ccm hinzu und destilliert die Mischung bis zum Verschwinden des Aether-Chloroformgeruches ab. Den Verdampfungsrückstand nimmt man mit 10 ccm Weingeist unter gelindem Erwärmen auf, verdünnt die Lösung mit 10 ccm Wasser und titriert nach Zusatz von 2 Tropfen Methylrotlösung mit $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure bis zum Farbumschlage. Hierzu müssen mindestens 3,60 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure verbraucht werden, was einem Mindestgehalte von 0,74 Prozent Alkaloiden entspricht (1 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure = 0,03092 g Alkaloide, berechnet auf Chinin und Cinchonin, Methylrot als Indikator). (Siehe Tafel 7).

Granatrinde.

Sowohl die Rinde des Stammes, als auch die der Wurzel von Punica Granatum enthält mehrere einander nahestehende Alkaloide: Pelletierin, Isopelletierin, Pseudopelletierin und Methyl-Isopelletierin. Von ihnen ist Pelletierin das Hauptalkaloid.

Wie die Chinarinde, so enthält auch die Granatrinde, eine bedeutende Menge Gerbsäure. Wenngleich sich hier ein Aufschluß mit Salzsäure vermeiden läßt, kann man von der Anwendung eines starken Alkalis, der Natronlauge, nicht absehen. Das D. A. B. 5 verwendet auf 12 g Droge nur 5 g Natronlauge — eine Menge, die nach Literaturangaben nicht genügen soll, um die als Tannate vorliegenden Alkaloide in Freiheit zu setzen[1])[2])[3]). Keller-Fromme[4]) wendet auf 7 g Droge 7 g 15%ige Natronlauge an. Um die notwendige Menge der Natronlauge festzustellen, wurden zunächst Bestimmungen unter Verwendung von 15, 10 und 6 g 15%iger Lauge auf je 6 g Droge ausgeführt. Die Resultate zeigten, daß man bei Anwendung von 6 g Natronlauge einen Unterwert, bei Anwendung von 10 und 15 g jedoch übereinstimmende Werte erzielte.

Warum braucht man so viel Natronlauge? Da die Wasserlöslichkeit des Pelleterins recht groß ist (1 — 20) würde bei Anwendung von wenig Natronlauge nach dem Nernst'schen Verteilungssatz ein nicht geringer Teil der Alkaloide in der wässerigen Phase verbleiben und sich so der Bestimmung entziehen. Wendet man dagegen Alkali im großen Ueberschuß an, so wird die Löslichkeit der Alkaloide in der wässerigen Phase vermindert und in dem organischen Lösungsmittel erhöht. Die vom D. A. B. 5 vorgeschriebene Alkalimenge mit 7,5%iger Natronlauge trägt diesem Umstand nicht Rechnung. Durch die Reinigung der Rohalkaloidlösung wird dieser Fehler noch vergrößert. Letzteren macht auch Keller-Fromme, nachdem er zuvor richtig mit 15%iger Natronlauge die Aussalzung bewirkt hat. Benutzt man dagegen die nur durch Filtration geklärte, noch schwach trübe Flüssigkeit, so erhält man

[1]) Dichgans Ap. Ztg. 1920, 319.
[2]) Keller-Fromme Ap.-Ztg. 1924, 427/30
[3]) Dieterle Arch. d. Pharm.
[4]) Cäsar und Loretz Jahresbericht 1924, 215.

höhere Resultate, die aber auch durch anhängendes Natriumhydroxyd bedingt sein könnten. Eine Reinigung war daher unentbehrlich. Es wurde also die Klärung mit Wasserzusatz beibehalten, das Wasser aber, nachdem es seinen Zweck erfüllt hatte, durch Zugabe von entwässertem Natriumsulfat wieder gebunden. Die Resultate der Analysen erwiesen die Richtigkeit dieses Vorgehens. Sie erhöhten sich nach der Natriumsulfatzugabe gegen die nach Keller-Fromme erhaltenen.

Erhielt man auf diese Weise eine einwandfreie, klare Alkaloidlösung, so mußte man auch bei der Entfernung des Lösungsmittels den Eigenschaften des Pelletierin Rechnung tragen; obwohl Pelletierin erst bei 195° siedet, verdampft es doch schon merklich bei gewöhnlicher Temperatur. Bereits Fromme[1]) hat darauf hingewiesen, daß beim Abdampfen einer ätherischen Lösung der Granatrinden-Alkaloide Verluste eintreten. Diese Angaben werden von H. Dieterle[2]) bestätigt, eine Tatsache, der die Methode des D. A. B. 5 nicht gerecht wird, da es die ätherische Alkaloidlösung durch Destillation vom Aether befreit. Keller-Fromme sieht von einer Destillation ab und läßt die Alkaloidlösung direkt mit $^1/_{10}$ Normalsalzsäure ausschütteln. Vermeidet man auch dadurch die Verflüchtigung von Alkaloiden, so werden andererseits in der Droge enthaltene und in Aether übergegangene Aminbasen als Alkaloid mit bestimmt. Um diese beiden Fehlerquellen zu umgehen, befreite ich die ätherische Alkaloidlösung durch Einblasen eines trockenen Luftstromes mittels eines Handgebläses zur Hälfte vom Aether und destillierte dann nach Zugabe von $^1/_{10}$ Normalsalzsäure den noch verbleibenden Aether unter häufigem Umschütteln ab.

Gehaltsbestimmung der Granatrinde.

6 g fein gepulverte Granatrinde übergießt man in

[1]) Cäsar und Loretz, Jahresberichte 1924.
[2]) Arch. d. Pharm. 1923, 83.

einem Arzneiglas von 150 ccm Inhalt mit 60 g Aether sowie nach kräftigem Umschütteln mit 10 g Natronlauge und läßt das Gemisch unter häufigem Umschütteln eine halbe Stunde lang stehen. Nach dem Absetzen gießt man die ätherische Lösung möglichst vollständig durch ein Wattebäuschchen in ein Arzneiglas von 100 ccm Inhalt, gibt 1 ccm Wasser hinzu und schüttelt das Gemisch kräftig durch. Nach Klärung der Flüssigkeit setzt man 2 g getrocknetes Natriumsulfat hinzu, schüttelt einige Minuten lang kräftig durch und läßt das Gemisch 10 Minuten lang stehen. Nun gießt man 30 g der ätherischen Lösung (= 3 g Granatrinde) durch ein Wattebäuschchen in ein Kölbchen, dunstet den Aether mittels Durchleiten eines Luftstromes auf ungefähr die Hälfte ab, fügt 5 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure und 10 ccm Wasser hinzu und destilliert den Rest des Aethers unter häufigem Umschwenken vollständig ab. Nach Zusatz von 2 Tropfen Methylrotlösung zu der erkalteten Lösung titriert man mit $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge bis zum Farbumschlage. Hierzu dürfen höchstens 4,18 ccm $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß mindestens 0,82 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung der vorhandenen Alkaloide verbraucht werden, was einem Mindestgehalte von 0,4 Prozent Granatrindenalkaloiden entspricht (1 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure = 0,01475 g Granatrindenalkaloide, Methylrot als Indikator). (Siehe Tafel 8).

Die Brechwurzel und ihre Präparate.

Nach Arbeiten von Fromme[1]) und Frerichs[2]) sind von den vorhandenen Alkaloiden nur Emetin und Cephalein in Aether löslich, während Psychotrin, das arzneilich wertlos sein soll, hierin so gut wie unlöslich ist[3]). Nach dem D. A. B. 5 wird die Wurzel nach Alkalizusatz mit einem Ge-

[1]) Cäsar und Loretz, Jahresbericht 1902.

[2]) Arch. der Pharm. 240, 390.

[3]) Lowin, Dissertation Rostock, Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanhaalkaloide.

misch von Aether-Chloroform ausgezogen; es gelangen daher alle 3 Basen zur Bestimmung. Ich wählte Aether als Extraktionsmittel, um nur die wirksamen Alkaloide auszumitteln. Vergleichende Versuche bewiesen übrigens bei den untersuchten Drogen, daß der Unterschied in den Ergebnissen nicht sehr groß ist. Weiter wurde durch Analysen festgestellt, wie viel Aether erforderlich ist. Bei einer Einwage von 2,5 g genügten 25 g Aether.

Die Wahl des Alkalis fiel bei der Brechwurzel aus den im allgemeinen Teil erwähnten Gründen auf Ammoniakflüssigkeit, zumal Fromme[1]) gefunden hatte, daß Natronlauge oder Natriumcarbonat einen Teil der Ipecacuanha-Alkaloide in der wässerigen Phase zurückhalten.

Infolge des hohen Stärkegehaltes der Droge ließ sich die Reinigung der ätherischen Alkaloidlösung leicht erreichen. Durch Zugabe einer geeigneten Wassermenge ballte sich das alkalische Drogengemisch beim Schütteln schnell zusammen und man erzielte eine klare ätherische Lösung. Die Beobachtung, daß ein Wasserzusatz zu niedrigeren Resultaten führte, wie Dichgans[2]) sie erwähnt, konnte ich bei der Mengenwahl nach vorliegender Vorschrift nicht bestätigen.

Eine nochmalige Ausschüttelung läßt sich bei der Gehaltsbestimmung der Brechwurzel vermeiden. Wird der Abdampfrückstand der Aether-Alkaloidlösung in wenig Alkohol gelöst, und mit $^1/_{10}$ Normalsalzsäure versetzt, so entsteht eine emulsionsartig feine Verteilung des in sehr geringen Mengen vorhandenen Fettes. Der Titrationsumschlag mit Methylrot ist trotz einiger Trübung der Flüssigkeit gut zu beobachten. Ein zweimaliges Abdunsten des Alkaloidrückstandes mit je 5 ccm Aether erweist sich nach den Analysenresultaten als nicht notwendig.

Das D. A. B. läßt aus der Brechwurzel einen Fluidextrakt und eine Tinktur herstellen und in ihnen den

[1]) Cäsar und Loretz, Jahresbericht 1902.
[2]) Dichgans, Ap. Ztg. 1914, 370.

Alkaloidgehalt bestimmen. Betreffs der Verjagung des zur Herstellung verwendeten Alkohols sei auf das bei der Chinarinde Gesagte hingewiesen. Bei dem Fluidextrakt konnte ein Abdampfen der geringen Alkoholmenge vermieden werden. Den geforderten Mindestgehalt an Alkaloiden möchte ich auf 1,8% festsetzen, obgleich das Ergänzungsbuch zum D. A. B. 5 1,94% fordert. Die zur Prüfung gelangenden Präparate enthielten im Durchschnitt nur rund 1,7%. Da das D. A. B. 5 von Radix Ipecacuanhae einen Prozentgehalt von 1,99 fordert, wird somit ein geringer Alkaloidverlust bei der Herstellung des Extraktes berücksichtigt.

Da bei dem Fluidextrakt und auch bei der Tinktur die Droge als Quellmittel bei der Reinigung der ätherischen Alkaloidlösung wegfällt, mußte hier mit Traganth geklärt werden. Die Methode der Rücktitration ist gewählt, da bei direkter Titration der Umschlag in der etwas trüben Flüssigkeit nur schwer zu erkennen ist.

Gehaltsbestimmung der Brechwurzel.

2,5 g fein gepulverte Brechwurzel übergießt man in einem Arzneiglas mit 25 g Aether sowie nach kräftigem Umschütteln mit 2 g Ammoniakflüssigkeit und läßt das Gemisch unter häufigem, kräftigem Umschütteln eine halbe Stunde lang stehen. Nach Zusatz von 2 ccm Wasser schüttelt man die Mischung noch kräftig solange, bis sich die ätherische Schicht vollständig geklärt hat, gießt 20 g der klaren Lösung (= 2 g Brechwurzel) durch ein Wattebäuschchen in ein Kölbchen, destilliert den Aether ab und erwärmt auf dem Wasserbade bis zum Verschwinden des Aethergeruches. Nachdem man den Rückstand in 1 ccm Weingeist gelöst hat, gibt man 5 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure und 5 ccm Wasser in das Kölbchen, fügt 2 Tropfen Methylrotlösung hinzu und titriert mit $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge bis zum Farbumschlage. Hierzu dürfen höchstens 3,40 ccm $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge verbraucht werden, sodaß mindestens

1,60 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung der vorhandenen Alkaloide erforderlich sind, was einem Mindestgehalte von 1,99 Prozent Alkaloiden entspricht (1 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure = 0,02482 g Alkaloid, berechnet auf Emetin, Methylrot als Indikator). (Siehe Tafel 9.)

Gehaltsbestimmung des Brechwurzelfluidextraktes.

2,5 g Brechwurzelfluidextrakt mischt man in einem Arzneiglas mit 2,5 g Wasser, gibt 25 g Aether hinzu, schüttelt kräftig durch und versetzt die Mischung mit 2 g Ammoniakflüssigkeit. Nun schüttelt man die Mischung einige Minuten lang und läßt sie unter häufigem, kräftigem Umschütteln $^1/_2$ Stunde stehen. Nach Zusatz von 0,5 g Traganthpulver schüttelt man die Mischung nochmals kräftig so lange, bis sich die ätherische Schicht vollständig geklärt hat, gießt 20 g der klaren Lösung (= 2 g Brechwurzelfluidextrakt) durch ein Wattebäuschchen in ein Kölbchen, destilliert den Aether ab und erwärmt auf dem Wasserbade bis zum Verschwinden des Aethergeruches. Nachdem man den Rückstand in 1 ccm Weingeist gelöst hat, gibt man 5 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure und 5 ccm Wasser in das Kölbchen, fügt 1 Tropfen Methylrotlösung hinzu und titriert aus einer Feinbürette mit $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge bis zum Farbumschlag. Hierzu dürfen höchstens 3,55 ccm $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge verbraucht werden, sodaß mindestens 1,45 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure zur Sättigung der vorhandenen Alkaloide verbraucht sind, was einem Mindestgehalt von 1,8 Prozent Alkaloiden entspricht (1 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure 0,02482 g Alkaloid, berechnet auf Emetin, Methylrot als Indikator). (Siehe Tafel 10).

Gehaltsbestimmung der Brechwurzeltinktur.

20 g Brechwurzeltinktur dampft man in einem gewogenen Kölbchen von etwa 100 ccm Inhalt im siedenden Wasserbad auf 5 g ein, fügt zu dem Rückstand nach dem Erkalten 25 g Aether hinzu, schüttelt kräftig durch und

versetzt das Gemisch mit 2 g Ammoniakflüssigkeit. Nun schüttelt man die Flüssigkeit einige Minuten lang und läßt sie unter häufigem, kräftigem Umschütteln eine halbe Stunde lang stehen. Nach Zusatz von 0,5 g Traganthpulver schüttelt man die Mischung noch so lange, bis sich die ätherische Schicht vollständig geklärt hat, gießt 20 g der klaren Lösung (= 16 g Brechwurzeltinktur) durch ein Wattebäuschchen in ein Kölbchen, destilliert den Aether ab und erwärmt auf dem Wasserbade bis zum Verschwinden des Aethergeruches. Nachdem man den Rückstand in 1 ccm Weingeist gelöst hat, gibt man 5 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salsäure und 5 ccm Wasser in das Kölbchen, fügt 2 Tropfen Methylrotlösung hinzu und titriert mit $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge bis zum Farbumschlage. Hierzu dürfen höchstens 3,75 ccm $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge verbraucht werden, so daß mindestens 1,25 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung der vorhandenen Alkaloide erforderlich sind, was einem Mindestgehalte von 0,194 Prozent Alkaloiden entspricht (1 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure = 0,02482 g Alkaloide, berechnet auf Emetin, Methylrot als Indikator).

(Siehe Tafel 11.)

Der Brechnussamen und seine Präparate.

Bei Ausführung der Alkaloidbestimmung (Strychnin und Brucin) mußte bei der Wahl des Alkalis die hornartige Beschaffenheit des Endosperms berücksichtigt werden. Das D. A. B. 5 wird dem gerecht, indem es zur Alkalisierung Natronlauge verwendet. Aus den im allgemeinen Teil erwähnten Gründen (Fettreichtum) war trotzdem gerade hier die Benutzung eines milderen Alkalis wünschenswert. Die Resultate der Bestimmungen beim Alkalisieren mit Ammoniakflüssigkeit, Natronlauge und Natriumcarbonatlösung, sowie mit Natriumcarbonatlösung allein wiesen jedoch genügende Uebereinstimmungen auf. Die Wahl fiel auf Natriumcarbonatlösung, da Soda als Alkali einerseits nicht zu stark ist, andererseits jedoch genügend

ätzende Eigenschaften besitzt, um das harte Endosperm schnell zu durchdringen.

Wie bei der Gehaltsbestimmung der Chinarinde mußte als Alkaloidlösungsmittel eine Mischung von Chloroform und Aether benutzt werden. Die Reinigung der Rohalkaloidlösung ließ sich, wie bei der Gehaltsbestimmung der Brechwurzel durch Zusatz einer geeigneten Wassermenge erreichen, da die dicken und sehr porösen Zellmembranen des Endosperms eine große Quellfähigkeit im Wasser besitzen. Destilliert man von der so gereinigten Alkaloidlösung das Lösungsmittel ab, so verbleibt infolge des hohen Fettgehaltes der Droge ein sehr umfangreicher Rückstand. Löst man diesen in wenig Weingeist auf und verdünnt die Lösung mit etwas Wasser, so erhält man eine zur Titration ungeeignete milchig trübe Flüssigkeit. Die zur Beseitigung der Trübung empfohlene Zugabe von Chloroform und Alkohol ist nicht zweckmäßig, da bei der Titration in Nähe des Neutralpunktes der Indikator mit in die Chloroform-Alkoholmischung übergeht. Eine Ausschüttelung läßt sich daher nicht vermeiden. Wird die zu $^2/_3$ abdestillierte Chloroform-Aetheralkaloidlösung nach genügendem Aetherzusatz direkt mit $^1/_{10}$ Normalsalzsäure ausgeschüttet, so erhält man eine vollkommen klare, gut titrierbare Flüssigkeit.

Günstiger liegen die Verkältnisse bei den aus Brechnussamen hergestellten Präparaten (Extrakt und Tinktur). Diese enthalten entsprechend ihrer Darstellungsweise wenig Fett, sodaß hier eine Ausschüttellung vermieden werden kann. Während bei der Gehaltsbestimmung in Extractum Strychni — aus unentfettetem Samen hergestellt — nach Keller-Fromme[1]) die Titrationsflüssigkeit verhältnismäßig stark mit Fettbestandteilen verunreinigt ist, ist dieser Uebelstand bei der nachstehenden Methode vermieden.

Da das Extrakt stark gerbsäurehaltig ist, finden

[1]) Cäsar und Loretz, Jahresberichi 1924, 215.

wir hier ähnliche Verhältnisse wie bei der Chinarinde vor. Ein Aufschluß des Extraktes, zu dem hier verdünnte Schwefelsäure benutzt wird, ist erforderlich. Ohne diese fallen die Resultate der Analysen zu niedrig aus.

Dem Aufschluß folgt eine annähernde Neutralisation der zugesetzten Säure durch Natronlauge und die Abscheidung des Alkaloids durch Natriumcarbonat.

Wie bei der Bestimmung in den Präparaten aus der Brechwurzel ist auch hier die Anwendung von Traganth als Quellmittel erforderlich.

Die Analysenergebnisse der nachstehenden Methode fallen bei dem Extrakt etwas niedriger aus, als nach den Methoden der 4. und 5. Ausgabe des D. A. B. und decken sich etwa mit den nach Keller-Fromme erhältlichen. Worauf die Differenz zurückzuführen ist, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Für eine gute Bestimmung ist wichtig, daß man vor dem völligen Abdunsten der Chloroform-Aetherlösung die vorgeschriebene Menge $^1/_{10}$ Normalsalzsäure und Wasser zugefügt, da sonst das Auflösen des an den Kolbenwandungen angebackenen Rückstandes erschwert ist. Andererseits ist auf eine vollkommene Entfernung des Aether-Chloroformgemisches nach der Zugabe zu achten, da die Gegenwart von Chloroform die Resultate ungünstig beeinflußt.

Gehaltsbestimmung des Brechnussamens.

3 g mittelfein gepulverte Brechnuß übergießt man in einem Arzneiglase mit 20 g Aether und 10 g Chloroform sowie nach kräftigem Umschütteln mit 3 g Natriumkarbonatlösung und läßt das Gemisch unter häufigem kräftigem Umschütteln eine halbe Stunde lang stehen. Alsdann fügt man 7 g Wasser hinzu, schüttelt einige Minuten kräftig durch, filtriert nach vollständiger Klärung 20 g der Chloroformätherlösung (= 2 g Brechnuß) durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert etwa zwei Drittel davon ab. Den erkalteten Rückstand bringt man

in einen Scheidetrichter, spült das Kölbchen einmal mit 5 ccm Chloroform und zweimal mit je 5 ccm Aether nach, gibt 5 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure und 5 ccm Wasser zu der Lösung und schüttelt hierauf nach Zusatz von noch so viel Aether, daß die Chloroform-Aetherlösung auf der sauren Flüssigkeit schwimmt, 2 Minuten lang kräftig. Nach vollständiger Klärung läßt man die salzsaure Flüssigkeit in ein Kölbchen abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch zweimal in derselben Weise mit je 5 ccm Wasser. Nun titriert man nach Zugabe von 2 Tropfen Methylrotlösung mit $^1/_{10}$ Normallauge bis zum Farbumschlage. Hierzu dürfen höchstens 3,62 ccm $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß mindestens 1,38 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure zur Sättigung der vorhandenen Alkaloide verbraucht werden, was einem Mindestgehalte von 2,5 Prozent Alkaloiden entspricht (1 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure = 0,0364 g Alkaloide, berechnet auf Strychnin und Bruzin, Methylrot als Indikator).

(Siehe Tafel 12.)

Gehaltsbestimmung des Brechnußextraktes.

0,5 g Brechnußextrakt löst man in einem Arzneiglas in 4 ccm Wasser und 1,5 g verdünnter Schwefelsäure unter gelindem Erwärmen auf, gibt zu dieser Lösung nach dem Erkalten 8 g Chloroform sowie nach kräftigem Umschütteln 0,5 g Natronlauge und 3 g Natriumkarbonatlösung hinzu und schüttelt 5 Minuten lang kräftig durch. Alsdann fügt man 17 g Aether hinzu und schüttelt nochmals 5 Minuten lang. Nach Zusatz von 1,5 g Traganthpulver schüttelt man hierauf noch so lange, bis sich die Aether-Chloroformschicht vollständig geklärt hat, gießt 20 g der klaren Mischung (= 0,4 Brechnußextrakt) durch ein Wattebäuschchen in ein Kölbchen und destilliert bis auf einige ccm ab. Nun gibt man 5 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure und 5 ccm Wasser in das Kölbchen, erwärmt auf dem Wasserbade bis zum Verschwinden des Aether-Chloroformgeruchs fügt nach dem Erkalten 1 Tropfen Methylrotlösung hinzu und titriert mit $^1/_{10}$-

Normal-Kalilauge bis zum Farbumschlage. Aus der Anzahl der verbrauchten Kubikzentimeter $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure ergibt sich durch Multiplikation mit 3,642 und Division durch 0,4 der Prozentgehalt des Brechnußextraktes.

(Siehe Tafel 13).

Gehaltsbestimmung der Brechnußtinktur.

20 g Brechnußtinktur dampft man nach Zusatz von 1 g verdünnter Schwefelsäure in einem gewogenen Kölbchen von etwa 100 ccm Inhalt im siedenden Wasserbad auf 5 g ein, fügt zu dem Rückstand nach dem Erkalten 8 g Chloroform sowie nach kräftigem Umschütteln 0,5 g Natronlauge und 3 g Natriumcarbonatlösung hinzu und schüttelt 5 Minuten lang kräftig durch. Alsdann gibt man 17 g Aether hinzu und schüttelt nochmals 5 Minuten lang. Nach Zusatz von 1 g Traganthpulver schüttelt man hierauf so lange, bis sich die Aether-Chloroformschicht vollständig geklärt hat, gießt 20 g der klaren Lösung (= 16 g Brechnußtinktur) durch ein Wattebäuschchen in ein Kölbchen und destilliert bis auf einige Kubikzentimeter ab. Nun gibt man 5 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure und 5 ccm Wasser in das Kölbchen, erwärmt auf dem Wasserbade bis zum Verschwinden des Aether-Chloroformgeruchs, fügt nach dem Erkalten 2 Tropfen Methylrotlösung hinzu und titriert mit $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge bis zum Farbumschlage. Aus der Anzahl der verbrauchten ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure ergibt sich durch Multiplikation mit 3,642 und Division durch 16 der Alkaloidgehalt in 100 g Brechnußtinktur. (1 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure = 0,03642 g Alkaloide, berechnet auf Strychnin und Bruzin, Methylrot als Indikator). (Siehe Tafel 14).

Tollkirschen — Bilsenkrautblätter und ihre Präparate.

Bei der Bestimmung des Alkaloidgehaltes in den Blättern ist die Erzielung einer klaren Rohalkaloidlösung insofern besonders schwierig, als das im reichen Maße vorhandene und sich im Aether lösende Chlorophyll und Harz die Bil-

dung von feinsten Suspensionen aus den sehr fein gepulverten Blättern begünstigen. Sowohl beim Arbeiten nach der Vorschrift des D. A. B. 5 als auch nach der von Keller-Fromme[1]) und Eberhard[2]) tritt häufig der Fall ein, daß die zur Titration gelangende salzsaure Alkaloidlösung schwach grün gefärbt ist, wodurch der Umschlag der Titration nur schwer erkennbar wird. Bei der Methode des D. A. B. 5 dauert die Trennung der aus obigen Gründen bei der Ausschüttelung mit 1% iger Salzsäure hervorgerufenen Emulsionen ganz übermäßige Zeit. Die Keller'sche Methode sieht eine vorherige Klärung des Extraktionsansatzes mit Wasser vor, kann aber trotzdem die weitere Reinigung nach D. A. B. 5, wenn auch modifiziert, nicht vermeiden.

Es waren daher zunächst folgende Fragen zu lösen:

1) Wie erhält man eine vollkommen klare Aetherlösung?

2) Wie kann man eine mehrmalige Reinigung und Anwendung von Chloroform (Emulsionsbildung) umgehen?

3) Kann man bei direkter Ausschüttelung der Aether-Alkaloidlösung mit $^{1}/_{10}$ Normalsalzsäure gute Resultate erzielen?

Versuche, aus der Droge einen wässerigen Auszug herzustellen und so die Lösung von Chlorophyll möglichst zu vermeiden, schlugen fehl. Man erhielt nur wenig Filtrat, auch ist dieses zwar klar, aber stark gefärbt. Weiterhin wurde das Drogenpulver mit essigsaurer Tonerde behandelt und nach dem Trocknen unter Aetherzusatz alkalisiert. Das sich bildende Aluminumhydroxyd sollte Verunreinigungen zurückhalten. Der Erfolg blieb jedoch aus. Eine Klärung unter Traganthzusatz versagte ebenfalls. Man brauchte zum Zusammenballen des Gemisches sehr viel Traganth, ohne das gewünschte Ziel zu erreichen. Auch durch Zugabe von Bleiessig konnte keine Klärung erreicht werden.

Schließlich wurde durch Dextrin ein Zusammenballen

[1]) Cäsar u. Loretz Jahresbericht 1924, 269.

[2]) Ap. Ztg. 1923, 318.

der Droge erreicht, doch keine Klärung der Aether-Alkaloidlösung, selbst wenn man dem Gemisch noch Talkum zusetzt. Nun wurde versucht nach Zusammenballen der Droge mit Dextrin und Abgießen des Aethers diesen durch Zugabe von Dextrinlösung und Talkum zu klären. Der Erfolg war zufriedenstellend. Man erhielt klare Lösungen, die beim Ausschütteln nicht emulgierten und kaum gefärbte salzsaure Lösungen gaben. Versuche lehrten, daß man auch ohne Dextrin zum gleichen Ziele kommt. Nach einigem Stehen läßt sich eine genügende Menge ätherischer Alkaloidlösung von dem alkalischen Drogengemisch abgießen. Schüttelt man darauf die abgegossene Lösung mit Talkum, setzt danach wenig Wasser hinzu, schüttelt von neuem und läßt bis zur völligen Klärung mehrere Stunden stehen, so gelingt die Auschüttelung mit $^1/_{10}$ Normalsäure schnell und ohne Emulsionsbildung. Die Titrationsflüssigkeit ist kaum gefärbt. Die Resultate stimmen überein. Wichtig ist, daß die Aetherlösung völlig blank ist, selbst der geringste Schleier, der von fein verteiltem Speckstein und Pflanzenteilen herrührt, führt zu Ueberwerten bis zu 100 %. Vermutlich ist an diesen feinst suspendierten Teilchen Ammoniak so fest adsorbiert, daß es sich beim Abdestillieren des Aethers nicht verflüchtigt, während es dann beim Ausschütteln mit $^1/_{10}$ Normalsäure an diese gebunden wird und so einen Ueberwert hervorruft.

Unter Berücksichtigung des geringen Alkaloidgehaltes der Blätter mußte man von der Anwendung einer kleineren Menge als 10 bzw. 20 g Droge absehen, da selbst kleinste Unterschiede im Analysengang bei der Titration durch den geringen Säureverbrauch das Ergebnis der Bestimmung stark beeinflussen würden. Die Materialersparnis ist trotzdem im Vergleich zum D. A. B. 5 erheblich.

Von Präparaten der Tollkirschen- und Bilsenkrautblätter sind im Arzneibuch nur die Extrakte vorgesehen. Hier fiel die Schwierigkeit, die man bei der Gehaltsbestimmung in den Blättern zu überwinden hatte, fort, da die Extrakte

chlorophyllarm sind. Schon bei der Reinigung der ätherischen Alkaloidlösung mittels Traganth wird eine klare und nur wenig gefärbte Lösung erzielt. Der beim Abdestillieren des Aethers verbleibende Rückstand wird in wenig Alkohol aufgenommen und dann mit 5 ccm $^1/_{10}$ Normalsalzsäure und 5 ccm Wasser versetzt. Man erhält eine nur schwach gefärbte und leicht getrübte Flüssigkeit, in der der Farbumschlag gut sichtbar ist. Die wenigen Verunreinigungen haben keinen Einfluß auf die Resultate der Bestimmungen, da ein Einschluß von Alkaloid durch Auflösen des Rückstandes in Alkohol vermieden wird.

Gehaltsbestimmung der Tollkirschenblätter.

10 g fein gepulverte Tollkirschenblätter übergießt man in einem Arzneiglas von 250 ccm Inhalt mit 100 g Aether sowie nach kräftigem Umschütteln mit 7 g Ammoniakflüssigkeit und läßt das Gemisch unter häufigem, kräftigem Umschütteln 1 Stunde lang stehen. Nach dem Absetzen gießt man die ätherische Lösung durch ein Wattebäuschchen in ein Arzneiglas von 150 ccm Inhalt, gibt 1 g Talkum und nach 3 Minuten langem Schütteln 5 ccm Wasser hinzu. Nachdem man das Gemisch 3 Minuten lang durchgeschüttelt hat, läßt man es bis zur vollständigen Klärung etwa eine Stunde lang stehen, filtriert 50 g der ätherischen Lösung (=5 g Tollkirschenblätter) durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert etwa 2 Drittel des Aethers ab. Den erkalteten Rückstand bringt man in einen Scheidetrichter, spült das Kölbchen dreimal mit je 5 ccm Aether nach und gibt 5 ccm $^1/_{10}$-Normal-Salzsäure und 5 ccm Wasser hinzu. Hierauf schüttelt man 3 Minuten lang kräftig, läßt die salzsaure Lösung nach vollständiger Klärung in ein weithalsiges Kölbchen abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch dreimal in derselben Weise mit je 5 ccm Wasser. Nun setzt man zu der salzsauren Lösung 2 Tropfen Methylrotlösung hinzu und titriert mit $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge bis zum Farbumschlage. Hierzu dürfen höchstens 4,48

ccm $^1/_{10}$-Normal-Kalilauge verbraucht werden, so daß mindestens 0,52 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure erforderlich sind, was einem Mindestgehalte von 0,3 Prozent Hyoszyamin entspricht (1 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure = 0,0289 g Hyoszyamin, Methylrot als Indikator). (Siehe Tafel 15).

Gehaltsbestimmung der Bilsenkrautblätter.

20 g fein gepulverte Bilsenkrautblätter übergießt man in einem Arzneiglas von 250 ccm Inhalt mit 100 g Aether sowie nach kräftigem Umschütteln mit 7 g Ammoniakflüssigkeit und läßt das Gemisch unter häufigem Umschütteln 1 Stunde lang stehen. Nach dem Absetzen gießt man die ätherische Lösung durch ein Wattebäuschchen in ein Arzneiglas von 100 ccm Inhalt, gibt 1 g Talk und nach 3 Minuten langem Schütteln 5 ccm Wasser hinzu. Nachdem man das Gemisch 3 Minuten durchschüttelt hat, läßt man es bis zur vollständigen Klärung etwa 1 Stunde lang stehen, filtriert 50 g der ätherischen Lösung (= 10 g Bilsenkrautblätter) durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert etwa $^2/_3$ des Aethers ab. Den erkalteten Rückstand bringt man in einen Scheidetrichter, spült das Kölbchen dreimal mit je 5 ccm Aether nach und gibt 5 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure und 5 ccm Wasser hinzu. Hierauf schüttelt man 3 Minuten lang kräftig, läßt die salzsaure Lösung nach vollständiger Klärung in ein weithalsiges Kölbchen abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch dreimal in derselben Weise mit je 5 ccm Wasser. Nun setzt man zu der salzsauren Lösung 2 Tropfen Methylrotlösung hinzu und titriert mit $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge bis zum Farbumschlage. Hierzu dürfen höchstens 4,76 ccm $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge verbraucht werden, so daß mindestens 0,24 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure erforderlich sind, was einem Mindestgehalte von 0,07 Prozent Hyoszyamin entspricht (1 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure = 0,02892 g Hyoszyamin, Methylrot als Indikator). (Siehe Tafel 16).

Gehaltsbestimmung des Tollkirschenextraktes.

2,5 g Tollkirschenextrakt löst man in einem Arzneiglas in 5 ccm Wasser unter gelindem Erwärmen auf, fügt zu der Lösung nach dem Erkalten 25 g Aether sowie nach kräftigem Umschütteln 2 g Ammoniakflüssigkeit hinzu und schüttelt 5 Minuten lang kräftig durch. Nach Zusatz von 1 g Traganthpulver schüttelt man nochmals solange, bis sich die ätherische Schicht vollständig geklärt hat, gießt 20 g der klaren ätherischen Lösung (= 2 g Tollkirschenextrakt) durch ein Wattebäuschchen in ein Kölbchen, destilliert den Aether ab und erwärmt auf dem Wasserbade bis zum Verschwinden des Aethergeruches. Nachdem man den Rückstand in 1 ccm Weingeist gelöst hat, gibt man 5 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure, 5 ccm Wasser und 1 Tropfen Methylrotlösung hinzu und titriert mit $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge bis zum Farbumschlag. Aus der Anzahl der zur Sättigung des vorhandenen Hyoszyamins verbrauchten Kubikzentimeter $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure ergibt sich durch Multiplikation mit 2,892 und Division durch 2 der Prozentgehalt des Tollkirschenextraktes.

(Siehe Tafel 17).

Arekasamen.

Die Areka- oder Betelnüsse, die Samen von Areca catechu, enthalten neben größeren Mengen Fett (14 %) und Gerbstoff außer geringen Mengen anderer Alkaloide Arecolin und Guvacin. Da Arecolin im Gegensatz zu Guvacin in Aether leicht löslich ist, kann man durch Wahl dieses Lösungsmittels die Bestimmung des therapeutisch allein wichtigen Arecolins getrennt durchführen.

Bei der Ausarbeitung der Gehaltsbestimmung waren zunächst vergleichende Versuche zwischen der Methode des Schweizer Arzneibuches und der nach Keller-Fromme[1]) auszuführen. Beide Methoden erwiesen sich als nicht einwandfrei, da man nach der Behandlung mit Aether und Ammoniak-

[1]) Cäsar und Lorentz, Jahresbericht 1924, 288

flüssigkeit eine trübe ätherische Alkaloidlösung erhielt, die zur Ausführung einer genauen Bestimmung ungeeignet war. Dieser Uebelstand konnte durch Anwendung der bereits bei Folia Belladonnae erwähnten „Talkklärung" behoben werden.

Eine weitere Fehlerquelle dieser Methoden beruht auf der Vernachlässigung der großen Löslichkeit des Arecolins in Wasser. Um sie auszuschalten, setzte ich nach dem Durchschütteln mit Aether 10 g entwässertes Natriumsulfat zu, wodurch das Wasser chemisch gebunden und der Fehler vermieden wird. Ich erhielt dann um etwa 0,05 % höhere Resultate. Die Klärung mittels Talkum, die zur Erleichterung der Abscheidung der Verunreinigungen einen geringen Wasserzusatz erfordert, ist unumgänglich. Die Wassermenge muß dabei auf das möglichste beschränkt werden, um den dadurch eintretenden Alkaloidverlust auf das kleinste Maß herabzusetzen. Der hier eintretende Alkaloidverlust dürfte dem oben gebuchten Gewinn gleichkommen.

Der Vorzug der Schweizer Methode liegt darin, daß nach ihr die Extraktion der Alkaloide durch viertelstündiges Schütteln erfolgt, während Keller-Fromme eine einstündige Mazeration vorschreiben, wobei eine Verseifung von Arecolin kaum ausbleiben dürfte. Ich habe daher die Mazerationsdauer auf 10 Minuten abgekürzt.

Da die Wahl von Ammoniakflüssigkeit als Alkali wegen des hohen Gerbstoffgehaltes auf Bedenken stoßen könnte, wurden auch Analysen unter Verwendung von Natriumcarbonatlösung ausgeführt. Hierbei erwies sich eine Klärung der ätherischen Lösung als unnötig, doch fielen die Resultate bedeutend niedriger aus. Man mußte daher von einer Anwendung von Natriumcarbonatlösung absehen.

Arecolin ist bereits bei 100° verhältnismäßig leicht flüchtig, so daß bei gänzlichem Abdestillieren des Aethers ein Alkaloidverlust eintreten kann. Außerdem erhält man nach den erwähnten Methoden einen stark fetthaltigen Destillationsrückstand, der selbst nach Behandlung mit Alkohol keine genaue Titration erlaubt. Ich schüttelte daher

die zu etwa $^2/_3$ abdestillierte ätherische Lösung mit $^1/_{10}$ Normalsalzsäure aus und titrierte die unverbrauchte Säure mit $^1/_{10}$ Normallauge zurück. Bei der Prüfung des abdestillierten Aethers auf Alkaloidanwesenheit erhielt ich in der salzsauren Ausschüttelung dieses Aethers mit Mayer's Reagens nur eine geringfügige Opaleszenz.

Gehaltsbestimmung des Arekasamens.

8 g mittelfein gepulverten Arekasamen übergießt man in einem Arzneiglas von 150 ccm Inhalt mit 80 g Aether sowie nach kräftigem Umschütteln mit 4 g Ammoniakflüssigkeit und schüttelt das Gemisch 10 Minuten lang kräftig durch. Nach Zugabe von 10 g entwässertem Natriumsulfat schüttelt man nochmals 5 Minuten lang durch, gießt die ätherische Lösung sofort nach dem Absetzen in ein Arzneiglas von 150 ccm Inhalt, gibt 0,5 g Talk und nach 3 Minuten langem Schütteln 2,5 ccm Wasser hinzu. Nachdem man das Gemisch 3 Minuten lang durchgeschüttelt, läßt man es bis zur Klärung stehen, filtriert 50 g der ätherischen Lösung (= 5 g Arekasamen) durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert etwa $^2/_3$ des Aethers ab. Den erkalteten Rückstand bringt man in einen Scheidetrichter, spült das Kölbchen dreimal mit je 5 ccm Aether nach und gibt 5 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure und 5 ccm Wasser in den Scheidetrichter. Hierauf schüttelt man 3 Minuten lang, läßt die salzsaure Lösung nach vollständiger Klärung in ein weithalsiges Kölbchen abfließen und wiederholt das Ausschütteln noch dreimal in derselben Weise mit je 5 ccm Wasser. Nun setzt man zu der salzsauren Lösung 2 Tropfen Methylrotlösung hinzu und titriert mit $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge bis zum Farbumschlage. Hierzu dürfen höchstens 3,67 ccm $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge verbraucht werden, sodaß mindestens 1,33 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure zur Sättigung der vorhandenen Alkaloide erforderlich sind, was einem Mindestgehalt von 0,4 % Alkaloid, berechnet auf Arecolin, entspricht

(1 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure = 0,01511 g Arecolin, Methylrot als Indikator). (Siehe Tafel 18).

Bestimmung des Morphingehaltes im Opium.

Zur Lösung der Frage, ob wir in der Kalkmethode im Gegensatz zu der Ammoniakmethode eine für sämtliche Opiumsorten anwendbare Vorschrift besitzen, wurde zunächst in einem bereits länger lagerndem Opiumpulver der Morphingehalt nach D. A. B. 5 und der Kalkmethode unter Verwendung von 5 g Opium bestimmt. Da die Resultate der Analysen bei Anwendung von 1 g Opium mit den vorgehenden Bestimmungen genügend übereinstimmten, konnte durch vergleichende Versuche unter verschiedener Wahl der ätherischen Lösungsmittel und der Trocknung (z. B. Lufttrocknung) der Weg nachstehender Vorschrift gesichert werden (Analysentafel I. und II). Es war noch erforderlich, an Hand von Bestimmungen in Opiumsorten verschiedener Provenienz zu beweisen, daß die Methode nach Ausschaltung jeder analytischen Fehlerquelle durch Anwendung geeigneter Gefäße und Glassinternutschen in allen Fällen übereinstimmende Resultate gab.

Zu diesem Zweck wurden mir durch Herrn Geheimrat Gadamer von der Pharmazeutischen Großindustrie mehrere Opiumsorten verschiedener Herkunft zur Verfügung gestellt. Die grob zerkleinerten Opiumkuchen wurden zunächst an der Luft bei etwa 30 bis 35° und nach dem Zerreiben 14 Tage über Aetzkalk getrocknet. Während dieser Zeit wurden sie unter täglichem Verreiben in ein mittelfeines Pulver verwandelt. Das so vorbereitete Opium verwendete ich zu den Bestimmungen.

Bei der Ausführung der Analysen zeigte es sich, daß die zwei zur Verfügung stehenden Opium-Proben aus Guevé besonders reich an Harz- und Kautschukstoffen waren. Die von dem Bestimmungsansatze abfiltrierte Calcium-Morphinatlösung war tief dunkel gefärbt; aus ihr schied sich beim Schütteln nach dem Ammoniumchloridzusatz ein bräunliches

Morphin ab. Beim Auflösen dieses Morphins nach dem Trocknen zeigte sich der Vorteil der Anwendung von Glassinternutschen. Die mit dem Morphin in alkalischer Lösung ausgefallenen Verunreinigungen lösten sich nicht in $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure und blieben auf der Nutsche zurück, sodaß man eine klare, ungefärbte Titrationsflüssigkeit erhielt. Die Resultate der Bestimmungen stimmten im Rahmen der erlaubten Fehlergrenzen sehr gut überein.

Weiterhin konnten die Resultate der Analysen — in Opiumsorten aus Smyrna, Mazedonien und Constantinopel — vollauf befriedigen. Bei der Probe aus Persien lagen die Verhältnisse ähnlich wie in dem oben erwähnten Opium aus Guevé. Die Bildung von Emulsionen, wie sie nach der Vorschrift der Niederländischen Pharmakopoekommission und teilweise auch nach D. A. B. 5 eintritt, konnte in keinem Falle beobachtet werden. Nach 10 Minuten langem Schütteln des Ansatzes trennte sich in allen Fällen die wässerige Phase sofort von der ätherischen, und das ausgeschiedene Morphin sammelte sich innerhalb kurzer Zeit am Boden der Flasche.

Die Bestimmungen in den zur Verfügung stehenden Opium-Sorten zeigten, daß die nachstehende Vorschrift selbst bei größten Schwankungen des Morphingehaltes (9 bis 17 %, siehe Analysentafeln) gut übereinstimmende Werte liefert.

Bestimmung des Morphingehaltes in Opium.

Man reibt 1,00 g mittelfein gepulvertes Opium in einem kleinen Mörser mit 0,3 g Aetzkalk (e Marmore paratum), der durch 2 Tropfen Wasser frisch gelöscht ist, innig an, bringt das Gemisch in ein gewogenes Arzneiglas von 50 ccm Inhalt und spült den Mörser dreimal mit je 5 ccm Wasser sorgfältig aus. Nach Wasserzusatz bis zu einem Gesamtgewicht von 20,80 g verschließt man die Arzneiflasche und schüttelt einige Minuten kräftig durch. Nachdem die Mischung 2 Stunden lang unter öfterem Umschütteln gestanden hat, filtriert man sie durch ein trockenes Faltenfilter von 6 cm Durchmesser. 10,00 g des Filtrates (= 0,500 g Opium)

versetzt man in einem mit einem Ausguß versehenen Arzneiglase von 30 ccm Inhalt mit 0,2 g Ammoniumchlorid sowie nach dessen Lösung mit 2 ccm einer Mischung von 1 ccm Weingeist und 5 ccm Aether, verschließt die Flasche und schüttelt 10 Minuten lang kräftig durch. Danach fügt man 4 ccm obiger Aether-Alkoholmischung hinzu und läßt unter zeitweiligem Umschwenken 1 Stunde lang stehen. Zum Sammeln der ausgeschiedenen Morphinkristalle bedient man sich einer Glassinternutsche von 10 ccm Inhalt (Schott, Jena 60b G3 5—7) und einer Saugflasche von 150 ccm Inhalt. Zuerst bringt man unter gelindem Saugen mittels einer Wasserstrahlpumpe die Aether-Alkoholschicht auf die Nutsche, gibt zu der in dem Arzneiglas zurückgebliebenen wässerigen Schicht nochmals 2 ccm der Aether-Alkoholmischung, bewegt die Mischung einige Augenblicke lang und bringt zunächst wieder die Aether-Alkoholschicht auf die Nutsche. Nach dem Ablaufen der ätherischen Flüssigkeit gießt man die wässerige Lösung, ohne auf die an den Wandungen des Arzneiglases haftenden Kristalle Rücksicht zu nehmen, auf die Nutsche und spült diese sowie das Arzneiglas dreimal mit je 1 ccm ätthergesättigtem Wasser nach. Nachdem das Arzneiglas gut ausgelaufen und die Nutsche vollständig abgetropft ist, trocknet man beide 1 Stunde lang bei 100°. Den zum Verschluß benutzten Stopfen stellt man, ohne die morphinkristallkaltigen Wände zu berühren, mit der konisch verbreiterten Basis auf ein kleines Uhrglas. Nach dem Trocknen gibt man aus einer Feinbürette 5,00 ccm $^1/_{10}$ Normalsalzsäure und 3 ccm Wasser in das Arzneiglas, verschließt die Flasche unter den erwähnten Vorsichtsmaßregeln mit dem getrennt aufbewahrten Stopfen und schüttelt zur Lösung des Morphins gelinde um. Zur Lösung der restlichen Morphinkristalle gießt man die salzsaure Lösung unter Verwendung eines kleinen Glasstabes auf die Nutsche, sorgt durch vorsichtiges Umrühren mit dem Glasstäbchen für Lösung des Morphins und fängt das Filtrat unter gelindem Saugen in einer zweiten Saugflasche von 150 ccm Inhalt

auf. Nach völligem Abtropfen wäscht man das Arzneiglas, Nutsche und Stopfen in derselben Weise 3 bis 4 mal mit je 5 ccm Wasser nach. Zu den in der Saugflasche vereinigten Filtraten setzt man 2 Tropfen Methylrotlösung und titriert aus einer Feinbürette mit $^1/_{10}$ Normallauge bis zum Farbumschlage. Aus der Anzahl der zur Sättigung des Morphins verbrauchten ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure ergibt sich durch Multiplikation mit 5,704 der Morphingehalt in 100 g Opium. (Siehe Tafel 19 u. 20).

Die Bestimmung des Morphingehaltes im Narkophin.

Das Narkophin soll ein Doppelsalz der zweibasischen Mekonsäure mit Morphin und Narkotin sein: $[(C_{17}H_{19}O_3N)(C_{22}H_{23}O_7N)]\,C_7H_4O_7 + 4H_2O$. Stört auch nach Heiduschke und Faul[1]) die Mekonsäure die Morphinbestimmung im Opium nach D. A. B. nicht, so ist doch mit Sicherheit zu erwarten, daß mit dem Niederschlag der Nebenalkaloide recht erhebliche Mengen an Morphin mit ausfallen, da ja alle die Kristallisation des Morphins verlangsamenden Ballaststoffe fehlen. Unterwerte sind also unausbleiblich. Deshalb wird zur Bestimmung des Morphingehaltes die entsprechend abgeänderte Kalkmethode herangezogen.

Nimmt man die Bestimmung des Morphins ohne vorherige Fällung des Narkotins vor, so ist ein Verreiben des Präparates vor Ansatz der Bestimmung mit Seesand zur Erzielung guter Resultate unerläßlich, um den durch die Kalkbehandlung entstandenen Niederschlag der Nebenalkaloide zu zwingen, sich beim Schütteln dichter zusammenzuballen. Die Bestimmungen fallen ohne Seesandzusatz etwa 5% zu niedrig aus.

Bestimmung des Morphingehaltes im Narkophin.

Man gibt zu 20 g der wässerigen Lösung (1+99) oder zu dem bis zu einem Gewicht von 20 g eingeengten Filtrat

[1]) Arch. der Pharm. 255, 482, (1917).

und den Waschflüssigkeiten des Narkotinniederschlages[1]) (siehe Narkotinbestimmung) in einem Arzneiglas 0,3 g Aetzkalk, der durch 2 Tropfen Wasser frisch gelöst ist, und 0,5 g Seesand, läßt das Gemisch unter wiederholtem Umschütteln 2 Stunden lang stehen und filtriert es dann durch ein trockenes Faltenfilter von 8 ccm Durchmesser. 10 g des Filtrats (= 0,1 Narcophin) versetzt man nun in einem Arzneiglas von 30 ccm Inhalt mit 0,2 g Ammoniumchlorid sowie nach dessen Lösung mit 2 ccm Essigäther und schüttelt 10 Minuten lang kräftig durch. Danach fügt man weitere 4 ccm Essigäther hinzu und läßt unter zeitweiligem leichten Umschwenken 1 Stunde lang stehen. Alsdann bringt man zuerst die Essigätherschicht möglichst vollständig auf ein glattes Filter von 6 cm Durchmesser, zu der im Arzneiglas zurückgebliebenen wässerigen Flüssigkeit nochmals 2 ccm Essigäther, bewegt das Gemisch einige Augenblicke lang und bringt zunächst wieder die Essigätherschicht auf das Filter. Nach dem Ablaufen der ätherischen Flüssigkeit gießt man die wässerige Lösung, ohne auf die an der Wandung des Arzneiglases haftenden Kristalle Rücksicht zu nehmen, auf das Filter und spült dieses sowie das Arzneiglas 3 mal mit je 3 ccm ätherhaltigem Wasser nach. Nachdem das Arzneiglas gut ausgelaufen und das Filter abgetropft ist, trocknet man beide bei 100°, löst dann die Morphinkristalle in 5 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure, gießt die Lösung durch ein kleines anliegendes Filter in ein weithalsiges Kölbchen von etwa 50 ccm Inhalt und wäscht Filter, Arzneiglas und Stöpsel sorgfältig mit Wasser nach. Nun fügt man 2 Tropfen Methylrotlösung hinzu und titriert mit $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge bis zum Farbumschlage. Hierzu dürfen nicht mehr als 3,97 ccm und nicht weniger als 3,93 ccm $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge verbraucht werden, sodaß mindestens 1,03 ccm und höchstens 1,07 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure erforderlich sind, was einem Gehalt von 29,4 bis 30,5 Prozent Morphin entspricht (1 ccm

[1]) In diesem Falle ist ein Zusatz von 0,5 g Seesand nicht notwendig.

$^1/_{10}$ Normal-Salzsäure = 0,02852 g Morphin, Methylrot als Indikator). (Siehe Tafel 21).

b. Indikator Methylorange.

Bestimmung des Narkotins in Narkophin.

Neben den stärker basischen Alkaloiden wie Morphin, Codein, Thebain und Papaverin enthält das Opium auch eine Anzahl Alkaloide von nur schwach basischem Charakter. In Verbindung mit Morphin und Mekonsäure findet das Narkotin als Narkophin arzneiliche Verwendung. Seine Bestimmung ist zur einwandfreien Prüfung des Präparates erforderlich. Versetzt man eine wässerige Morphin-Narkotin-Mekonat-Lösung mit Natriumacetatlösung, so fällt Narkotin nach einigem Stehen quantitativ als flockiger Niederschlag aus, der bald darauf kristallinisch wird. Man sammelt den Niederschlag und wäscht ihn mit Wasser bis zur Mekonsäurefreiheit aus: Das ablaufende Filtrat darf durch Eisenchloridlösung nicht mehr rot gefärbt werden. Die Titration des so gewonnen Narkotins stößt auf keinerlei Schwierigkeiten. Nach Lösung in $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure und Filtration wäscht man das Kölbchen und Filter gut mit Wasser nach und titriert den Säureüberschuß unter Anwendung von Methylorange als Indikator mit $^1/_{10}$ Normallauge zurück. Da das Präparat bis zu 1% freie Mekonsäure enthält, andererseits der Wassergehalt nicht ganz konstant ist, ist seine Zusammensetzung geringen Schwankungen unterworfen. Theoretisch wären für die Formel des Narkophins $[(C_{17}H_{19}O_3N)(C_{22}H_{23}O_7N)]\,C_7H_4O_7 + 4\,H_2O$ 29,4% Morphin und 42,6% Narkotin zu erwarten. Ich möchte folgende Grenzwerte vorschlagen: 29,4 bis 30,5% für Morphin und 42 bis 44% für Narkotin.

Bestimmung des Narkotingehaltes in Narkophin.

Man gibt zu 20 g der wässerigen Lösung (1+99) in einem Becherglase 3 ccm Natriumacetatlösung hinzu und sammelt den sich bildenden Niederschlag nach dem Absetzen

auf einem glatten Filter von 8 cm Durchmesser, Danach wäscht man Becherglas und Filter sorgfältig mit Wasser aus, bis 1 Tropfen des ablaufenden Filtrats durch 1 Tropfen verdünnter Eisenchloridlösung (1 + 9) nicht mehr rot gefärbt wird. Nachdem der Niederschlag (= 0,2 g Narkophin) gut abgetropft ist, löst man ihn in einem Kölbchen in 5 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure, filtriert die Lösung durch ein kleines anliegendes Filter in ein weithalsiges Kölbchen und wäscht Kölbchen und Filter dreimal mit je 5 ccm Wasser nach. Nach Zusatz von 2 Tropfen Methylorangelösung tritriert man mit $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge bis zum Farbumschlage. Hierzu dürfen nicht mehr als 2,97 ccm und nicht weniger als 2,87 ccm $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge verbraucht werden, so daß mindestens 2,03 und höchstens 2,13 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure erforderlich sind, was einem Gehalte von 42 bis 44 Prozente Narkotin entspricht (1 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure = 0,04132 g Narkotin, Methylorange als Indikator).

Hydrastisrhizom und seine Präparate.

Das Hydrastisrhizom enthält außer dem hauptsächlich wirksamen Hydrastin noch reichliche Mengen Berberin und etwas Canadin. Die Bestimmung soll sich nach Möglichkeit auf das Hydrastin allein beschränken. Das D. A. B. 5 hat dafür ein gewichtsanalytisches Verfahren, das eine sorgfältige Reinigung des abgeschiedenen Alkaloides verlangt. Dichgans[1]) hat als erster gezeigt, daß die Titration des Hydrastins bei Verwendung von Methylorange gut durchführbar ist. Keller-Fromme[2]) haben als Indikator Methylrot vorgeschrieben. Methylorange ist jedoch unbedingt vorzuzuziehen, da die PH-Stufe der Hydrastinsalzlösungen mehr nahe an 4 liegt. Als Extraktionsmittel verwendet Keller -Fromme Aether, der jedoch reichliche Mengen gelb gefärbte Substanzen aufnimmt, sodaß nachher die Erkennung des Farbumschlages beim Titrieren fast unmöglich ist. Ich

[1]) Dichgans, Ap. Ztg. 1914, 499

[2]) Cäsar und Loretz. Jahresberichte 1924, 83.

e tfernte die Hauptmenge der störenden Stoffe durch Fällung mit Petroleumbenzin. Zwar erhalte ich auch hier keine ganz farblose Titrationsflüssigkeit, kann jedoch in ihr den Farbumschlag zur Genüge erkennen. Dasselbe Ziel wird mit etwa dem gleichen Erfolge erreicht, wenn das Berberin vor der Aetherausschüttelung durch Zugabe von Jodkali in das sehr schwer lösliche Jodid[1]) verwandelt wird.

Da das Rhizom nur wenig in dem Aether-Petroläthergemisch lösliche Bestandteile enthält, gestaltet sich die Reinigung der Rohalkaloidlösung einfach. Durch Schütteln von dem alkalischen Drogengemisch abgegossenen Lösung mit wenig Wasser wird die gewünschte Klärung erreicht.

Reicher an derartigen Stoffen ist das Fluidextrakt. Entfernt man aus ihm den Alkohol, so erhält man eine sehr stark verunreinigte wässrige Lösung, die das D. A. B. 5 nach Salzsäurezusatz durch Schütteln mil Talkum reinigen läßt. Versuche, diese Klärung zu umgehen, schlugen fehl; man erhielt keine klare Rohalkaloidlösung und die Werte der Bestimmungen auf Gewichts- oder maßanalytischem Wege fielen viel zu hoch aus. Entfernte man die Verunreinigungen aus den beidiesen Bestimmungen erhaltenen Alkaloidrückständen durch Ausschütteln der wieder alkalisierten Titrationsflüssigkeit mit Aether, so ergaben die erneuten Bestimmungen auf titrimetrischem Wege das zu erwartende Resultat. Da man von einer Entfernung des Alkohols nicht absehen kann, mußte ich die Klärung des angesäuerten wässerigen Extraktsrückstandes durch Zugabe von Talkum beibehalten. Um unnötige Verluste beim Ueberspülen des Extraktsrückstandes aus einer Schale zu vermeiden, nahm ich die Entfernung des Alkohols in einem Kölbchen vor. Ein Schütteln der Rohalkaloidlösung mit Wasser, wie bei der Bestimmung im Rhizom, erwies sich nach der bereits erfolgten Klärung des wässerigen Extraktrückstandes durch Talkum nicht mehr notwendig. Bindet man die alkalische Phase durch Zugabe von Traganth, so erhält man eine vollkommen klare Aether-Alkaloidlösung.

[1]) Pharmacoboea U. A. P. (Extraktum Hydrastis).

Gehaltsbestimmung des Hydrastisrhizoms.

4 g mittelfein gepulvertes Hydrastisrhizom übergießt man in einem Arzneiglas mit 40 g Aether und nach kräftigem Umschütteln mit 4 g Ammoniakflüssigkeit und läßt das Gemisch unter häufigem, kräftigem Umschütteln eine halbe Stunde lang stehen. Nun fügt man 20 g Petroleumbenzin hinzu und schüttelt einige Minuten lang. Nach dem Absetzen gießt man die ätherische Lösung möglichst vollständig durch ein Wattebäuschchen in ein Arzneiglas und gibt 2 ccm Wasser hinzu. Nachdem man das Gemisch kräftig durchgeschüttelt hat, filtriert man nach dem Absetzen 45 g der ätherischen Lösung (= 3 g Hydrastisrhizom) durch ein trockenes, gut bedecktes Filter in ein Kölbchen und destilliert die Flüssigkeit bis auf einige Kubikzentimeter ab. Nun gibt man 5 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure und 5 ccm Wasser in das Kölbchen und erwärmt auf dem Wasserbade bis zum Verschwinden des Aethergeruchs, fügt nach dem Erkalten 2 Tropfen Methylorangelösung hinzu und titriert mit $^1/_{10}$ Normalkalilauge bis zum Farbumschlage. Hierzu dürfen höchstens 3,05 ccm $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge erforderlich sein, sodaß mindestens 1,95 ccm $^1/_{10}$ Normalsalzsäure zur Sättigung des vorhandenen Hydrastins verbraucht sind, was einem Mindestgehalte von 2,5 Prozent Hydrastin entspricht (1 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure = 0,0383 g Hydrastin, Methylorange als Indikator.) (Siehe Tafel 22).

Gehaltsbestimmung des Hydrastisfluidextraktes.

6 g Hydrastisfluidextrakt dampft man nach Zusatz von 20 ccm Wasser in einem gewogenen Schälchen auf dem Wasserbad auf etwa 5 g ein, fügt 1 g verdünnte Salzsäure hinzu und bringt das Gemisch in ein gewogenes Kölbchen. Hierauf spült man das Schälchen sorgfältig so oft mit je 1,5 ccm Wasser nach, bis das Gewicht der vereinigten Flüssigkeiten 15 g beträgt. Dann gibt man 1 g Talk hinzu, schüttelt kräftig um und filtriert 10 g der Lösung (= 4 g Hydrastisfluidextrakt) durch ein trockenes Filter von 6 cm Durchmesser in ein Arzneiglas von 100 ccm Inhalt, fügt 25 g

Aether und nach kräftigem Durchschütteln 4 g Ammoniakflüssigkeit hinzu. Nachdem das Gemisch einige Minuten kräftig durchgeschüttelt ist, setzt man 15 g Petroleumbenzin hinzu und schüttelt von neuem einige Minuten. Nach Zusatz von 1,5 g Traganthpulver schüttelt man hierauf kräftig noch so lange, bis sich die ätherische Schicht vollständig geklärt hat, gießt 30 g der Aethermischung (= 3 g Hydrastisfluidextrakt) durch ein Wattebäuschchen in ein Kölbchen und destilliert die Flüssigkeit bis auf einige Kubikzentimeter ab. Nun gibt man 5 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure und 5 ccm Wasser in das Kölbchen und erwärmt auf dem Wasserbade bis zum Verschwinden des Aethergeruches, fügt nach dem Erkalten 2 Tropfen Methylorangelösung hinzu und titriert mit $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge bis zum Farbumschlage. Hierzu dürfen höchstens 3,24 ccm $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge verbraucht werden, so daß mindestens 1,75 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure zur Sättigung des vorhandenen Hydrastins erforderlich sind, was einem Mindestgehalte von 2,2 % Hydrastin entspricht (1 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure = 0,0383 g Hydrastin, Methylorange als Indikator). (Siehe Tafel 23).

Die Mutterkorn-Alkaloide.

Die Wertbestimmung des Mutterkorns kann entweder auf pharmakologischem oder chemischem Wege vorgenommen werden. Nach Toshio Nasuda[1]) wird am Froschgefäßpräparat entweder die Konzentration des ergotaminergotoxinhaltigen Materials aufgesucht, die nach einstündiger Durchströmung der Beine, die Adrenalinempfindlichkeit auf $^1/_{10}$ herabsetzt, oder es werden beide Beine getrennt durchströmt und die Wirksamkeit der das eine Bein durchströmenden Mutterkornlösung wird mit der Wirksamkeit der das andere Bein durchströmenden Ergotoxin- oder Ergotaminlösung verglichen. Als Maß der Wirksamkeit dient die antagonistische Wirkung gegen die gefäßverengende Adrenalinwirkung.

[1]) Biochem. Zeitschr. 163 Heft 1—3 (1923).

Diese pharmakologische Methode ist wie alle anderen nach der Ansicht von Straub[1]) nicht ausreichend und das umso weniger, als zugleich mit der Wirksamkeit der langsam, aber nachhaltend wirkenden, hochmolekularen Basen, Ergotamin und Ergotoxin, die schnell vorübergehende Wirkung leicht löslicher Basen, wie Histamin und Tyramin bestimmt wird.

Auch bei den bisher bekannten chemischen Methoden vermissen wir die Trennung dieser beiden Basenarten.

Der Gang der Bestimmung nach Keller[2]) sieht ein Entfetten der Droge mit Petroläther vor, — eine Behandlung, die neben großem Petrolätherverbrauch geraume Zeit in Anspruch nimmt. Keller wendet zur Bestimmung 25 g Mutterkorn an, die er nach dem Entfetten mit 125 g Aether unter Anwendung von gebrannter Magnesia als Alkalisierungsmittel extrahiert. Aus der ätherischen Alkaloidlösung gewinnt er durch Ausschüttelung mit $^1/_1$ %iger Salzsäure die Alkaloide und führt sie nach Uebersättigen in Aether über. Nach Entfernung des Aethers wiegt er den verbleibenden Rückstand.

Der bei gutem Mutterkorne um etwa 0,2 % gefundene Wert kann aber nicht als ein Maß der spezifischen Wirksamkeit angesehen werden, da unter den obwaltenden Bedingungen auch nicht spezifische Basen mit zur Wägung gelangen.

Die ausschließliche Bestimmung der spezifisch wirksamen Basen streben Straub und Forst[3]) an, indem sie dem Mutterkorn das gesamte Alkaloid durch Perkolation mit 50 %igem Acetonwasser entziehen. Sie vermeiden dadurch die Lösung von Oel. Aus dem bordeauxroten sauren Perkolat fällen sie zunächst durch geeignete Neutralisation die in der Lösung vorhandenen Phosphate des Kalziums und entfernen das Aceton danach durch Destillation im luftverdünnten Raume, um eine Zersetzung der wenig beständigen

[1]) Privatmitteilung.
[2]) Schw. Wchschr. Pharm. 32, 121—126.
[3]) Privatmitteilung.

Stoffe zu verhindern. Aus der wässerigen Lösung scheidet sich bei längerem Stehen in der Kälte ein flockiger Niederschlag aus. Er besteht aus Alkaloid, Ergosterin, Pflanzensäurederivaten und Aschebestandteilen Das gesammelte über Schwefelsäure getrocknete Produkt wird zur Abtrennung der Aschebestandteile mit Chloroform gut ausgezogen. Die dunkelbraune Chloroformlösung enthält neben dem Alkaloid noch Sterine, Zersetzungsprodukte und immer noch Salze von Pflanzensäuren. Diese Begleitstoffe lassen sich aus der Chloroformlösung durch Ausfällen mit Aether entfernen.

Die nunmehr vollkommen klare, gelbe Chloroform-Aetherlösung hinterläßt nach dem Verdampfen des Lösungsmittels einen aus glänzenden gelben Schuppen bestehenden Rückstand, der außer dem Alkaloid noch andere ätherchloroformlösliche Stoffe, darunter Sekalonsäure und einen harzartigen gelben Farbstoff enthält.

Um die Alkaloide zu isolieren, wird der in Aether suspendierte Rückstand mit einer kalt gesättigten Lösung von Sulfanilsäure ausgeschüttelt. Die farblosen sauren Lösungen werden mit Sodalösungen übersättigt. Dabei scheiden sich die wasserunlöslichen Alkaloide als weiße Flocken ab, werden gesammelt, im Vakum über Schwefelsäure getrocknet und gewogen.

Für die gesonderte Bestimmung der wasserunlöslichen Alkaloide ist diese Methode sehr geeignet. Die Nachprüfung ergab, daß die Perkolation quantitativ verläuft. Die Mutterlaugen, der von Aceton befreiten Perkolate enthalten nach dem Abfiltrieren des Niederschlages keim Alkaloid mehr, wie ihre Aufarbeitung durch erneute Chloroformausschüttelung zeigte. Die sulfanilsauren Alkaloidlösungen sind wasserklar; die Alkaloide fallen beim Uebersättigen mit Natriumcarbonatlösung rein weiß aus.

Ohne Zweifel ist die Methode wissenschaftlich einwandfrei, doch ist ihre Ausführung in der Praxis sehr umständlich. Die Perkulation nimmt 2—3 Tage in Anspruch. Neutralisation und Absetzenlassen der Phosphate einige Stunden.

Die Destillation im luftverdünnten Raum, die im Apothekerlaboratorium auf Schwierigkeiten stoßen dürfte, ist wegen starken Schäumens trotz der empfohlenen Zugabe von Oktylalkohol stets zu überwachen; sie erfordert mehrere Stunden. Weiterhin muß man die von Aceton befreite Lösung mehrere Stunden auf Eis stehen lassen. Das nun folgende Absaugen des Niederschlages dauert etwa 10–12 Stunden, die Vacuumtrocknung braucht längere Zeit. Zur quantitativen Bestimmung der mit Natriumcarbonatlösung ausgeschiedenen Alkaloide muß man die Fällung 24 Stunden auf Eis stellen, worauf nach dem Sammeln wiederum eine Vacuumtrocknung erforderlich ist.

Die Methode läßt sich durch geeignete Maßnahme wesentlich vereinfachen. So kann man die Destillation im luftverdünnten Raume durch Abdunsten des Acetons unter Luftzug ersetzen. Auch läßt sich durch Aetherzusatz gereinigte Chloroform-Alkaloidlösung direkt mit Säure ausschütteln; trotz dieser Aenderungen, die eine beträchtliche Zeitersparnis bedeuten, ist die Methode für die Praxis immer noch zu langwierig.

Die Erfahrungen von Straub-Forst ließen sich für die Keller'sche Methode nutzbringend verwerten. Zunächst konnte festgestellt werden, daß ein Entfetten des Mutterkornes vor der Bestimmung nicht notwendig ist. Beim Entfernen des Fettes werden die Zellmembranen mehr oder weniger zusammengedrückt und erschweren ein späteres Durchdringen der Droge durch das zugesetzte Lösungsmittel. Beim unentfetteten Mutterkorn löst dagegen der Aether das Oel aus der Zelle heraus und setzt sich an seine Stelle.

Die Klärung der ätherischen Alkaloidlösung bereitet des hohen Oelgehaltes wegen einige Schwierigkeiten. Mit gutem Erfolge kann man bereits die bei der Bestimmung des Alkaloidgehaltes der Tollkirschenblätter erwähnte Klärung durch Schütteln mit Talkum und darauf folgende Wasserzugabe erreichen.

Im Laufe der Arbeit wurde durch entsprechende Versuche bewiesen, daß die Alkaloide bereits durch dreistündiges Stehen des Bestimmungsansatzes unter den gewählten Bedingungen quantitativ in den Aether übergehen. Auch konnte das Verhältnis zwischen Droge und Aether (Nach Keller 1 + 5) auf 1 + 3 herabgesetzt werden. Da jedoch nur die wasserunlöslichen Basen zur Bestimmung gebracht werden sollten, waren bedeutend niedrigere Resultate, als die in der Literatur angegebenen, zu erwarten; die Drogenmenge mußte entprechend vergrößert werden.

Die nach Keller gewonnenen salzsauren Alkaloidlösungen wurden nach Staub-Forst mit Natriumcarbonatlösung gefällt. Das ausfallende Alkaloid war in seinem Reinheitsgrad und in seiner Menge dem nach Straub-Forst erhaltenen gleichwertig.

Da die aus der Droge in dem Aether gelöste Oelmenge unter den Bedingungen der Vorschrift durch die Löslichkeit des Aethers in Wasser ausgeglichen wird, könnte man von einer Korrektur absehen. Wie bereits erwähnt, ist es wünschenswert, die Alkaloide im Vacuum zu trocknen, um eine Oxydation durch den Sauerstoff der Luft zu vermeiden. Dadurch wird diese Vorschrift für die pharmaceutische Praxis reichlich unbequem. Es war daher zu versuchen, ob durch Einführung einer maßanalytischen Methode das Sammeln und Trocknen auf einem (!) Filter zu umgehen wäre.

Da die Alkaloide nur äußerst schwach basischen Charakter haben, waren die Aussichten eigentlich sehr gering. Trotzdem wurden entsprechende Versuche angestellt. Als Indikator konnte nach den im allgemeinen Teil erwähnten Erörterungen nur Methylorange in Frage kommen.

Das noch feuchte Alkaloid wird durch Uebespritzen in ein Becherglas in Wasser suspendiert. Um ein quantitatives Abspritzen zu ermöglichen, ist die Anwendung eines sogenannten, glatten gehärteten Filters (Schleicher und Schüll) erwünscht. Setzt man aus einer Feinbürette

$^1/_{10}$ Normalsalzsäure hinzu, so zeigt sich, daß sich die Anschüttelung nach Verbrauch der für das mittlere Molekulargewicht zu erwartenden Säuremenge klärt. Konnte man hierdurch einen Anhaltspunkt für die Titration gewinnen, so trat der Umschlag auf Zugabe von Methylorange jedoch nicht ein. Auch bei weiterer Säurezugabe war ein Umschlag nicht zu erkennen. Führte man die Titration weiter, so verstärkte sich die anfangs zwiebelrote Farbe der Lösung, um nach Verbrauch von etwa der fünffachen Menge der vor Indikatorzugabe zugesetzten $^1/_{10}$ Normalsalzsäure langsam in nelkenrot umzuschlagen. Dieses Verhalten läßt darauf schließen, daß von den 5 in den Alkaloiden enthaltenen Stickstoffatomen zunächst nur eins titriert wird (Klärung der Suspension), die Anwesenheit der anderen 4 Stickstoffatome jedoch die Erkennung eines Umschlages verhindert. Bei weiterer Zugabe von $^1/_{10}$ Normalsalzsäure scheinen sich diese nur teilweise abzusättigen.

Titriert man nun aber die saure Flüssigkeit mit $^1/_{10}$ Normallauge zurück, so geht überraschenderweise die nelkenrote Farbe der Lösung erst in der Nähe des Neutralisationspunktes (wenn man die Alkaloide als einbasisch betrachtet) in zwiebelrot über. Erreicht die Rücktitration etwa den Wert der ersten direkten Titrationen ohne Indikatorzusatz, so ist der Umschlag in gelb auf 1 - 2 Tropfen (gleich 0,025 bis 0,05 ccm) genau zu erkennen.

Da die Zusammensetzung des bei der Bestimmung gewonnenen Alkaloidniederschlages nicht einwandfrei feststeht, muß man mit der Anwesenheit mehrerer wasserunlöslicher Mutterkornalkaloide rechnen und der Berechnung der Titration das Mittel der Molekulargewichte zu Grunde legen. Die Molekulargewichte der wasserunlöslichen Mutterkornalkaloide sind:

1) Ergotamin 581,3
2) Ergotoxin 627,4
3) Ergotinin 609,4

Daraus ergibt sich im Mittel 606,0 - eine Zahl, die in

Rücksicht auf die Fehlergrenze der Bestimmungsmethode auf 600 abgerundet werden kann.

Nach der vorliegenden Vorschrift gibt die verbrauchte Menge $^1/_{10}$ Normalsalzsäure nach Division durch 10 direkt den Alkaloidgehalt der Droge in Prozenten an, da die Alkaloide aus 60 g Droge zur Bestimmung gelangen.

Die Vorteile der titimetrischen Bestimmung vor den bereits erwähnten gewichtsanalytischen Methoden machen ihre Anwendung in der Praxis ohne Mühe möglich. Die Bestimmung läßt sich in 24 Stunden bei einer Arbeitszeit von etwa 3—4 Stunden beenden. Die Resultate der Analysen stimmen mit denen nach Straub-Forst erhaltenen genügend überein.

Wie erwünscht die Möglichkeit einer Wertbestimmung im Mutterkorn ist, beweist die Tatsache, daß manche äußerlich einwandfreie Drogen nur Spuren von Alkaloid enthielten. Noch schlimmer sieht es bei den aus der Droge bereiteten galenischen Präparaten aus. Die Bestimmung in den Extrakten des D. A. B. 5 zeigte, daß weder in dem dickflüssigen, noch in dem Fluidextrakt ein wesentlicher Gehalt an wasserunlöslichen Alkaloiden vorhanden war. Auch die Präparate des Handels scheinen nach den Untersuchungen von J. Mahn und N. Reinert[1]) nur bedingt zuverlässig zu sein. Ihr Gehalt an Ergotamin, Ergotoxin dürfte sehr verschieden sein[2]). Demnach dürfte die auf ihren Wert geprüfte Droge für die arzneiliche Anwendung am geeignetsten sein.

Gehaltsbestimmung des Mutterkornes.

100 g gemahlenes Mutterkorn werden in einer Flasche von etwa 1000 ccm Inhalt mit 4 g gebrannter Magnesia und

[1]) Biochem. Zeitschr. 163, Heft 1—3 (1925).

[2]) Nach Versuchen am Froschpräparat enthält je 1 ccm

Secarcornin	0,054 mg	Ergotamin-Ergotoxin	
Ergotitrin	0,0037 „	„	„
Secalysat	0,54 „	„	„
Clavipurin	0,6 „	„	„

40 ccm Wasser vermischt. Nach Zusatz von 300 g Aether läßt man das Gemisch unter häufigem, kräftigem Umschütteln 3 Stunden lang stehen, gibt 100 ccm Wasser und nach weiterem Umschütteln 10 g Traganth hinzu und schüttelt bis zum Zusammenballen des Mutterkornes. Die Aetherlösung gießt man durch einen mit einem Wattebäuschchen verschlossenen Trichter in ein Arzneiglas von 500 ccm Inhalt, setzt 1 g Talk und nach 3 Minuten langem Schütteln etwa 20 ccm Wasser hinzu, schüttelt kräftig durch, läßt bis zur völligen Klärung stehen und filtriert die ätherische Lösung durch ein Faltenfilter von etwa 15 cm Durchmesser. Zu 180 g des Filtrats (= 60 g Mutterkorn) gibt man in einem Scheidetrichter 50 ccm verdünnte Salzsäure (1 + 99) und schüttelt 3 Minuten lang kräftig durch. Nach vollständiger Scheidung läßt man die salzsaure Lösung in einen Kolben abfließen und wiederholt das Ausschütteln in derselben Weise zunächst mit 10 ccm Wasser und darauf nochmals mit 20 ccm verdünnter Salzsäure. (1+99).

Die vereinigten salzsauren Auszüge stellt man zur Entfernung der Hauptmenge des gelösten Aethers etwa 20 Minuten in Wasser von 50 °, filtriert sie nach dem Abkühlen durch ein mit Wasser angefeuchtetes Faltenfilter in ein Becherglas, wäscht Kolben und Filter zweimal mit je 5 ccm Wasser nach und versetzt das klare Filtrat unter Umrühren mit soviel Natriumcarbonatlösung (1 + 9), daß die Flüssigkeit Lackmuspapier bläut und der entstehende Niederschlag sich nicht mehr verstärkt. Man stellt zum Absetzen des Niederschlags 12 Stunden lang an einen kühlen Ort, filtriert darauf durch ein glattes, gehärtetes Filter von 9 cm Durchmesser und wäscht den Niederschlag mit Wasser aus, bis das ablaufende Filtrat nach dem Ansäuern mit Salpetersäure und nach Zusatz von Silbernitratlösung höchstens eine Opaleszenz zeigt.

Den noch feuchten Niederschlag spritzt man unter Verwendung von etwa 30 ccm Wasser in einen weithalsigen Kolben, fügt 3 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure und 3 Tropfen

Methylorangelösung hinzu, und titriert mit $^1/_{10}$ Normal-Kali lauge bis zum Farbumschlage. Hierzu dürfen höchstens 2,5 ccm $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge verbraucht werden, so daß mindestens 0,5 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzäure zur Sättigung der vorhandenen Alkaloide erforderlich sind, was einem Mindestgehalte von 0,05 Prozent Mutterkornalkaloiden entspricht (1 ccm $^1/_{10}$ Normalsalzsäure=0,0600 g Alkaloide,Methylorange als Indikator.) (Siehe Tafel 24)

Colchicumsamen und seine Präparate.

Wie ich im allgemeinen Teil erwähnte, weicht das Colchicin in vielen Eigenschaften von den Alkaloiden im engeren Sinne ab. Zur Bestimmung des Alkaloidgehaltes des Colchicumsamens mußte man daher entsprechend andere Wege einschlagen.

In der Literatur [1]) [2]) [3]) werden Verfahren zur Gehaltsbestimmung auf gravimetrischen, sowie auf maßanalytischem Wege erwähnt. Auf eine andere Möglichkeit der Bestimmung von Colchicin auf titrimetischem Wege habe ich im allgemeinen Teil hingewiesen.

Die Extraktion des Colchicins aus dem Samen wird entweder durch längere Mazeration mit heißem Wasser oder durch Erschöpfen mit Aether-Chloroform erreicht. Die Gewinnung eines sauberen Colchicins aus den Rohlösungen erfordert in beiden Fällen eine umständliche Reinigung. Bei der Extraktion des Samens mit Chloroform-Aether und nachfolgendem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibt ein sehr fetthaltiger Rückstand. Für die Ausführung der gravimetrischen Bestimmung nach Keller-Panchaud muß dieser Rückstand peinlichst entfettet werden — ein Ziel, das nur sehr mühsam und auch nur unter Verlust von Colchicin erreicht werden dürfte.

Bei der Bereitung eines wässerigen Auszuges erhält

[1]) Ap. Ztg. 1909, 241.
[2]) Pharm. Zentralhalle 1910, 973.
[3]) Apotheker- Zeitung 1911, 74.

man dagegen stark trübe Flüssigkeiten, die auf geeignete Weise geklärt und von solchen Stoffen befreit werden müssen, die sich analytisch dem Colchicin ähnlich verhalten. Man erreicht dieses Ziel durch Anwendung von Bleiessig und spätere Entfernung des Bleies durch Zugabe von Natriumphosphat

Mazeriert man 20 g Droge mit 200 g Wasser durch einstündiges Erwärmen auf dem Wasserbade und gibt zu je 20 ccm der nach dem Erkalten und Absetzen abgegossenen trüben Flüssigkeit je 2 g Bleiessig, so kann man nach der Bleientfernung durch Natriumphosphat eine 10 g Samen entsprechende Flüssigkeitsmenge erhalten. Es erwies sich notwendig, die Klärung erst in der von der Droge abgegossenen Flüssigkeit vorzunehmen, da man bei Bleiessigzugabe zu dem Mazarationsgut selbst kein klares Filtrat erhielt.

Eine Extraktionsbestimmung in der abgegossenen Flüssigkeit ergab einen Prozentgehalt von 1,83 Extraktivstoffen, eine Menge, die bei der Ausführung der Bestimmung in der Praxis nicht in Rechnung gestellt werden braucht. Ebenso scheint die in der Praxis geforderte Genauigkeitsgrenze der Methode eingehalten zu werden, wenn die in dem Bleiessig enthaltene Menge Blei bei der Berechnung vernachlässigt wird, da durch den Zusatz von Natriumphosphat etwa 2 g Wasser wieder in den Analysengang gebracht werden.

Zur weiteren Durchführung der Bestimmung war die Gewinnung des Colchicins aus der wässrigen Lösung in wägbarer Form erforderlich. In Frage konnte nur eine Ausschüttelung mit Chloroform kommen, doch zeigte es sich, daß auch die geklärte wässrige Lösung beim Schütteln mit Chloroform stark zur Emulsionsbildung neigte.

Bei früheren Versuchen war bereits beobachtet, daß sich Colchicin in gesättigter Natriumchloridlösung nur sehr schwer löst. Es lag daher nahe, durch Aussalzen des Colchicins die Chloroformausschüttelung quantitativ zu gestalten und gleichzeitig durch Aenderung der Oberflächenspannung einer Emulsionswirkung entgegenzuwirken. Nach Lösen einer genügenden Menge Natriumchlorid in der wässerigen

Flüssigkeit trennte sich das Chloroform gut von der Salzlösung. Eine zugesetzte Chloroformmenge läßt sich unter diesen Umständen voll wieder gewinnen, da die Wasserlöslichkeit des Chloroforms durch das Sättigen der wässerigen Flüssigkeit mit Kochsalz praktisch aufgehoben wird. Durch entsprechende Versuche mit einer wässerigen Lösung von reinem Colchicin wurde festgestellt, daß eine einmalige Ausschüttelung unter diesen Verhältnissen zur quantitativen Wiedergewinnung des Colchicins genügt.

Nach dem Abdampfen eines aliquoten Teiles der filtrierten Chloroformlösung hinterblieb ein schwach gelbes Colchicin, das direkt zur Wägung gebracht wurde. Um zu prüfen, ob das so gewonnene Colchicin noch einer Reinigung bedürfte, wurde es in der für reines Colchicin beschriebenen Weise (siehe allg. Teil) maßanalytisch bestimmt. Man erhielt Werte, die für die genügende Reinheit des Colchicins sprachen. Da man bei der Bestimmung Chloroform-Colchicin zur Wägung bringt — selbst bei 100° gibt Chloroform-Colchicin nur einen Teil des Chloroforms ab — erfolgte die Berechnung der Resultate der maßanalytischen Bestimmungen auf Colchicin + ½ Mol. Chloroform.

Das Arzneibuch läßt aus dem Samen eine Tinktur bereiten. Die Gehaltsbestimmung in dieser bietet keine Schwierigkeiten.

Nach dem Abdampfen des Alkohols und Auffüllen des Rückstandes mit Wasser auf das ursprüngliche Gewicht liegt bereits eine Extraktionsflüssigkeit vor, die in der vorstehenden erwähnten Weise weiter verarbeitet werden kann.

Gehaltsbestimmung des Zeitlosensamens.

1) gravimetrisch.

10 g mittelfein gepulverter Zeitlosensamen werden in einem Arzneiglas von 150 ccm Inhalt mit 100 g Wasser übergossen und 1 Stunde lang bei 50° bis 60° auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Erkalten und Absetzen fügt man zu 70 g der in ein Arzneiglas von 150 ccm Inhalt abge-

gossenen wässerigen Flüssigkeit (= 7 g Zeitlosensamen) 7 g Bleiessig hinzu, schüttelt die Mischung 3 Minuten lang kräftig durch, filtriert sie durch ein trockenes Faltenfilter von 10 cm Durchmesser in ein Arzneiglas von 100 ccm Inhalt vollkommen ab. Zu dem Filtrat gibt man 2 g zerriebenes Natriumphosphat, schüttelt 3 Minuten lang kräftig durch und filtriert die Lösung durch ein trockenes Faltenfilter von 8 cm Durchmesser. 55 g des Filtrates (= 5 g Zeitlosensamen) versetzt man in einem Scheidetrichter mit 15 g Natriumchlorid, gibt nach dessen Lösung 25 ccm Chloroform hinzu und schüttelt die Mischung 5 Minuten lang kräftig durch. Nach vollständiger Klärung filtriert man die Chloroformlösung durch ein kleines, glattes Filter und mißt 20 ccm davon ab. Diese läßt man in einem gewogenen, leichten Kölbchen verdunsten und trocknet den Rückstand bei 70^0 bis 80^0 bis zum gleichbleibenden Gewicht. Die Menge des Rückstandes muß mindestens 0,02 g betragen, was einem Mindestgehalt von 0,5 % Colchicin entspricht.

2) maßanalytisch.

10 g mittelfein gepulverter Zeitlosensamen werden in einem Arzneiglas von 150 ccm Inhalt mit 100 g Wasser übergossen und eine Stunde lang bei 50^0 bis 60^0 auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Erkalten und Absetzen fügt man zu 70 g der in ein Arzneiglas von 150 ccm Inhalt abgegossenen wässerigen Flüssigkeit (= 7 g Zeitlosensamen) 7 g Bleiessig hinzu, schüttelt die Mischung 3 Minuten lang kräftig durch und filtriert sie durch ein trockenes Faltenfilter von 10 cm Durchmesser in ein Arzneiglas von 100 ccm vollkommen ab. Zu dem Filtrat gibt man 2 g zerriebenes Natriumphosphat, schüttelt 3 Minuten lang kräftig durch und filtriert die Lösung durch ein trockenes Faltenfilter von 8 cm Durchmesser. 55 g des Filtrates (= 5 g Zeitlosensamen) versetzt man in einem Scheidetrichter mit 15 g Natriumchlorid, gibt nach Lösung dessen 25 ccm Chloroform hinzu und schüttelt die Mischung 5 Minuten lang kräftig durch. Nach vollständiger Klärung filtriert

man die Chloroformlösung durch ein kleines, glattes Filter und mißt 20 ccm davon ab. Diese läßt man in einem Kölbchen verdunsten, löst den Verdunstungsrückstand unter gelindem Erwärmen in 5 ccm $^1/_{10}$ Normalsalzsäure, gießt die Lösung in einen Meßkolben von 50 ccm Inhalt und wäscht das Kölbchen zweimal mit je 2 ccm und einmal mit 1 ccm Wasser nach. Nun fügt man 10 ccm $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung hinzu, füllt mit gesättigter Natriumchloridlösung auf 50 ccm auf, schüttelt die Mischung durch und filtriert sie durch ein trockenes glattes Filter von 6 cm Durchmesser. 40 ccm des Filtrates (= 3,2 g Zeitlosensamen) titriert man zunächst mit $^1/_{10}$ Normal-Natriumthiosulfatlösung bis zur Entfärbung und dann nach Zugabe von 2 Tropfen Methylrotlösung aus einer Feinbürette mit $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge bis zur eben erreichten Rotfärbung. Hierzu dürfen höchstens 3,65 ccm $^1/_{10}$ Normalkalilauge erforderlich sein, so daß mindestens 0,35 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure zur Sättigung des vorhandenen Colchicins verbraucht werden, was einem Mindestgehalt von 0,5 Prozent Colchicin entspricht (1 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure = 0,04589 g Colchicin, Methylrot als Indikator). (Siehe Tafel 25)

Gehaltsbestimmung der Zeitlosentinktur.

50 g Zeitlosentinktur dampft man in einem gewogenen Kölbchen von etwa 150 ccm Inhalt vorsichtig auf 10 g ein, bringt die Lösung nach dem Erkalten auf ein Gewicht von 47,5 g, fügt 2,5 g Bleiessig hinzu, schüttelt die Mischung 3 Minuten lang kräftig durch und filtriert sie durch ein trockenes Faltenfilter von 10 cm Durchmesser in ein Arzneiglas von 100 ccm Inhalt vollkommen ab. Zu dem Filtrate gibt man 1 g zerriebenes Natriumphosphat, schüttelt 3 Minuten lang kräftig durch und filtriert die Lösung durch ein trockenes Faltenfilter von 8 cm Durchmesser. 40 g des Filtrats (= 40 g Zeitlosentinktur) versetzt man in einem Scheidetrichter mit 10 g Natriumchlorid, gibt nach dessen Lösung 25 ccm Chloroform hinzu und schüttelt die Mischung 5 Minuten

lang kräftig durch. Nach vollständiger Klärung filtriert man die Chloroformlösung durch ein kleines glattes Filter und mißt 20 ccm davon ab. Diese läßt man in einem Kölbchen verdunsten, löst den Verdunstungsrückstand unter gelindem Erwärmen in 5 ccm $^1/_{10}$ Normalsalzsäure, gießt die Lösung zweimal in einen Meßkolben von 50 ccm Inhalt und wäscht das Kölbchen zweimal mit je 2 ccm und einmal mit 1 ccm Wasser nach. Nun fügt man 10 ccm $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung hinzu, füllt mit gesättigter Natriumchloridlösung auf 50 ccm auf, schüttelt die Mischung durch und filtriert sie durch ein trockenes, glattes Filter von 6 cm Durchmesser. 40 ccm des Filtrats (=25,6 g Zeitlosentinktur) titriert man zunächst mit $^1/_{10}$ Normal-Natriumthiosulfatlösung bis zur Entfärbung und dann nach Zugabe von 2 Tropfen Methylrotlösung mit $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge bis zum Farbumschlage. Hierzu dürfen höchstens 3,71 ccm $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge erforderlich sein, so daß mindestens 0,28 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure zur Sättigung des vorhandenen Colchicins verbraucht werden, was einem Mindestgehalte von 0,05 Prozent Colchicin entspricht (1 ccm $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure = 0,04589 g Colchicin, Methylrot als Indikator). (Siehe Tafel 26).

Bestimmung des Gehaltes an Purinbasen in purinderivathaltigen Präparaten.

1. Coffein natrium-benzoat und -salicylat.

Die äußerst schwach alkalische, fast neutrale Reaktion des Coffeins verbietet seine Bestimmung auf maßanalytischem Wege. Zur Gehaltsbestimmung auf gravimetrischem Wege macht man sich die leichte Löslichkeit in Chloroform zunutze, um das Coffein von den anderen Bestandteilen zu trennen.

Das D. A. B. 5 bestimmt den Coffeingehalt in Coffeinnatriumbenzoat und -salicylat durch mehrmaliges Ausschütteln ihrer wässerigen Lösungen mit Chloroform. Um dem Nernst'schen Verteilungssatz möglichst gerecht zu werden, schreibt es der relativ großen Wasserlöslichkeit des Coffeins wegen eine viermalige Ausschüttelung vor. Trotzdem liefert die

Methode nach Untersuchungen von Lehmann u. Müller[1]) um 5 % zu niedrige Resultate. Wie bereits von diesen Autoren erwähnt, läßt sich jedoch das Coffein aus stark alkalischer Lösung bei einmaligem Ausschütteln mit Chloroform praktisch quantitativ gewinnen. Die Abtrennung der wässerigen Phase kann durch Zugabe von entwässertem Natriumsulfat oder durch Traganthzusatz erreicht werden. Bei Anwendung von entwässertem Natriumsulfat erhält man gemäß dem Verteilungssatze etwas höhere Resultate, doch ist die Anwendung von Traganth der besser durchzuführenden Filtration der Chloroform-Coffeinlösung wegen zu bevorzugen.

2) Theobrominnatriumsalicylat.

Theobromin trägt gleichzeitig den Charakter einer schwachen Säure (Enolform) und einer schwachen Base (Ketoform). Im Theobrominnatriumsalicylat spielt das Theobromin die Rolle einer Säure, deren Natriumsalicylat zu einer Doppelverbindung vereinigt ist. Die Komponente Theobrominnatrium erleidet in Wasser weitgehende Hydrolyse, wobei stark alkalische Reaktion auftritt.

$C_7 H_7 O_2 N_4 Na + H_2O \rightleftarrows C_7 H_8 O_2 N_4 + Na^{\cdot} + OH'$.

Bei Neutralisation des Hydroxylions durch Wasserstoffion (eine Säure) verläuft die Gleichung quantitativ von links nach rechts. Demnach kann man durch Titration der OH'-Ionen den Gehalt des Präparates an Theobromin indirekt ermitteln, wenn sonst keine Hydroxylionen liefernde Substanz zugegen ist. Beim Erreichen des Neutralisationspunktes fällt das Theobromin infolge seiner geringen Löslichkeit in Wasser (1—3282) allmählich aus; nach 3 Stunden ist die Abscheidung beendet. Der Farbumschlag ist bei Anwendung von Phenolphtalein, wenn gleich das ausfallende Theobromin den Indikator mit zu Boden reißt und daher rot gefärbt ist. Eine nachfolgende Wägung wird jedoch dadurch nicht im geringsten beeinflußt, da ja nur 0,2 mg Indikator zur Anwendung kommen.

[1]) Ap. Ztg. 1911. Nr. 63

Durch die Titration stellen wir fest, ob das vorliegende Theobrominnatriumsalicylat den geforderten Na-Gehalt aufweist. Zur Prüfung des Gehaltes an Theobromin wird das ausgefallene Theobromin gesammelt und auf der Handwage gewogen.

Bestimmung des Theobromingehaltes.

0,5 g Theobrominatriumsalicylat werden in einem Becherglas in 5 ccm Wasser gelöst und nach Zugabe von 2 Tropfen Methylrotlösung mit $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure bis zum Farbumschlage titriert. Hierzu dürfen nicht weniger als 12,3 ccm und nicht mehr als 12,7 ccm $^1/_{10}$ Normalsalzsäure verbraucht werden. Nachdem die titrierte Flüssigkeit 3 Stunden bei Zimmertemperatnr gestanden hat, wird der entstandene Niederschlag auf ein glattes Filter von 6 cm Durchmesser gebracht, viermal mit je 5 ccm Wasser ausgewaschen, nach dem Trocknen bei 100° vorsichtig von dem Filter gelöst und gewogen; sein Gewicht muß mindestens 0,2 g betragen. (Siehe Tafel 27).

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geh. Regierungsrat Prof. Dr. J. Gadamer, dem ich die Anregung zu dieser Arbeit verdanke, für die Leitung und Unterstützung meinen Dank abzustatten.

Tafel I. **Strychnin-Titration nach Kippenberger.**

Titration I.						Titration II.	Titration I und II.				
Angewandtes Strychnin	Vorgelegte ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Verbrauchte ccm $\frac{n}{10}$ KOH	Gebundene ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Gefundene % Strychnin	Mol. Säure auf eine Mol. Strychnin	Verbrauchte ccm $\frac{n}{10}$ KOH	Angew. Strychnin	Vorgelegte ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Verbrauchte ccm $\frac{n}{10}$ KOH	Gebundene ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Mol. Säure auf eine Mol Strychnin
0,04364	54,6	51,3	3,3	253	2,52	94,0	0,12	156	145,3	4,7	1,31
„	54,6	51,5	3,1	237	2,37	93,8	0,12	150	145,3	4,7	1,31

Tafel 2. **Kolchizin-Titration.**

Nr.	Angewandte Kolchizinmenge	Titrierte Kolchizinmenge	Vorgelegte ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Gefällt mit ccm $\frac{n}{10}$ J	Zurücktitrierte ccm $\frac{n}{10}$ Nathiosulf.	Zurücktitrierte ccm $\frac{n}{10}$ NaOH	Gebundene ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Gefundene Kolchizinmenge	Bemerkungen
1	0,1	0,05	2,500	15	—	1,507	1,093	0,050	1 ccm $\frac{n}{10}$ HCl = 0,04589 g Kolchiz.
2	0,0	0,0	2,500	15	—	2,5	0,0	0,0	blinder Versuch
3	0,1	0,08	4,000	15	3,8	2,535	1,465	0,067	Unterwert
4	0,1	0,08	4,000	15	4,0	2,465	1,535	0,070	
5	0,1	0,08	„	20	5,3	2,393	1,607	0,074	
6	0,075	0,06	„	20	4,8	2,647	1,353	0,062	
7	0,075	0,06	„	15	5,0	2,699	1,301	0,060	
8	0,05	0,04	„	10	3,0	3,136	0,864	0,040	
9	0,05	0,04	„	10	4,0	3,146	0,854	0,039	
10	0,025	0,02	„	10	4,3	3,503	0,497	0,022	
11	0,025	0,02	„	10	4,5	3,513	0,487	0,022	

Tafel 3. **Analysen von Opiumkonzentrat.**

	Pantopon Prozent	Opium konz. 5 uneingestellt Prozent	Opium konz. 7 uneingestellt Prozent	Opium konz. 7 eingestellt Prozent
Asche	0,6	0,1	0,1	0,1
Salzsäure	10,0	10,0	9,0	9,3—9,5
Wasser	5,7	1,6	9,4	8,5
Morphin nach: Mannich u. Schw.	47,0	34,6	—	—
vorstehend unkorrigiert	47,3	34,7	34,2	45,5
„ korrigiert	—	—	—	49,0
Nebenalkaloide nach: Mannich u. Schw. Neb. Alk. 1	29,7	32,3	—	—
Neb. Alk. 2	9,5	17,3	—	—
Nebenalkaloide nach: Anneler (Benzol)	30,7	32,1	—	—

Tafel 4. **Analysen von Cortex Chinae.**

Nr.	Methode	Titrierte Drogenmenge	HCl Aufschluß	H_2O Zusatz	Gebrauchte ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Gefundene Alkaloidmenge	Prozent Alkaloid	Bemerkungen
1	Keller-Fromme	2 g	2 g	20 g	3,18	0,09826	4,91	Es werden 5,5 g Traganth zugesetzt
2	vorstehend	1,5 g	1 g	10 g	2,48	0,07663	5,09	Es werden 2 g Traganth zugesetzt
3	„	„	„	5 g	2,37	0,07323	4,88	Es wird 1 g Traganth zugesetzt
4	„	„	„	„	2,38	0,07354	4,90	„
5	„	„	„	„	2,40	0,07416	4,94	„
6	„	„	„	„	2,44	0,07540	5,03	„

Tafel 5. **Analysen von Chinafluidextrakt.**

Nr.	Methode	Angew. Menge Extrakt g	Titrierte Menge Extrakt g	Vorgelegte ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Zurücktitriert ccm $\frac{n}{10}$ KOH	Verbrauchte ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Gefundene Alkaloidmenge	% Gehalt	Bemerkungen
1	Fromme	8	4	—	—	4,869	0,015045	3,76	Merk-Extrakt
2	vorstehend	4	3	—	—	3,982	0,012304	4,10	„
3	„	4	3	—	—	3,955	0,012221	4,07	„
4	Fromme	8	4	—	—	3,955	0,012221	3,06	Apotheken-Extrakt
5	vorstehend	4	3	—	—	3,622	0,009338	3,11	„
6	D. A. B. 5 [1])	10	8	20 g	12,76	7,24	0,22372	2,79	„

Tafel 6. **Analysen von Extraktum Chinae spirituosum.**

1	vorstehend	1,0	0,5	—	—	2,02	0,06242	12,49	10 g $CHCl_3$, 20 g Aether
2	„	2,0	1,0	—	—	4;3	0,1329	13,29	
3	„	„	„	—	—	4,33	0,1338	13,38	
4	„	„	„	—	—	4,27	0,1319	13,19	
5	D. A. B. 5	3,0	0,5	2,388	1,489	0,899	0,02778	5,56	Statt Traganth 5 g C_2H_5OH,
6	„	„	1,0	9,550	7,738	1,812	0,05599	5,59	Filtrat22,5g. Es lassen sich nur 25 g Chloroform - Aethermischung filtrieren, daher wird 0,5 bezw. 1,0 Extrakt filtriert. Alkaloidreinigung ist unterblieben.
7	„	„	„	9,550	7,700	1,850	0,05716	5,72	Statt Na_2CO_3-Lösung NaOH.

[1]) Ausgeführt ohne Alkaloidreinigung und Titration der gesamten Alkaloidmenge.

Tafel 7.

Analysen von Tinktura Chinae und Tinctura Chinae composita.

1. Tinktura Chinae

Nr.	Methode	titrierte Tinkt.-Menge	Verbrauchte ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Gefundene Alkaloid-menge	% Alkaloid
1	vorstehend	15 g	3,977	0,1230	0,82
2	„	„	3,967	0,1227	0,82
3	„	„	3,970	0,1228	0,82
		2. Tinktura chinae composita.			
1	vorstehend	15 g	1,989	0,06150	0,41
2	„	„	2,011	0,06218	0,42
3	„	„	1,982	0,06128	0,41

Tafel 8. **Analysen von Cortex Granati.**

Nr.	Methode	Angewandte Drogenmengen g	Natronlauge g	Klärung mit	Titrierte Drogen-menge	Vorgelegte ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Zurücktitriert ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Gebundene ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Gefundene Alka-loidmenge	Alkaloid Prozent	Bemer-kungen
1	vorstehnd (modifiziert)	6	15	1 ccm H_2O	4	5,000	3,735	1,265	0,01824	0,47	
2	„	6	10	„	3	5,000	4,041	0,959	0,01415	0,47	
3	„	6	6	„	3	5,000	4,082	0,918	0,01353	0,45	zuwenig NaOH
4	„	6	10	„	3	5,000	4,041	0,959	0,01415	0,47	
5	„	6	10	unge-klärt	3	5,000	3,939	1,061	0,01565	0,52	Die ätherische Lösung ist trübe
6	„	6	10	„	3	5,000	3,979	1,021	0,01506	0,50	
7	endgültig vorge-schlagen	6	10	1 ccm H_2O+ 2 g Na_2SO_4 sicc.	3	5,000	3,949	1,051	0,01550	0,52	Der durch H_2O bedingte Fehler durch Na_2SO_4 sicc
8	desgl.	6	10	desgl.	3	5,000	3,939	1,061	0,01560	0,52	Zugabe verhindert

Tafel 9. **Analysen zu Radix Ipecacuanhae.**

Nr.	Methode	Titriert Wurzel in g	Vorgelegte $\frac{n}{10}$ ccm HCl	Zurücktitrierte $\frac{n}{10}$ ccm KOH	Gebundene $\frac{n}{10}$ ccm HCl	Gefundene Alkaloidmenge	% Gehalt Alkaloid
1	vorstehend	2 g	5,000	3,163	1,837	0,04560	2,28
2	„	„	„	3,122	1,878	0,04661	2,33
3	„	„	„	3,200	1,800	0,044661	2,23

Tafel 10. **Analysen von Extraktum Ipecacuanhae fluidum.**

Nr.	Methode	Angewandte Extraktmenge g	Alkaloid-Lösungsmittel	Vorgelegt $\frac{n}{10}$ ccm HCl	Zurücktitriert $\frac{n}{10}$ ccm KOH	Gebunden $\frac{n}{10}$ ccm HCl	Gefundene Alkaloidmenge	% Alkaloid	Bemerkungen
1	vorstehend	2,5	40 g Aether	5,000	3,615	1,385	0,03437	1,72	Alkohol verjagt
2	„	2,5	10 g Chloroform u. 30 g Aether	5,000	3,585	1,415	0,03512	1,76	„
3	„	„	40 g Aether	„	3,645	1,355	0,03363	1,68	Ohne Alkoholverjagung, ohne Traganth
4	„	„	„	„	3,625	1,375	0,03413	1,71	Rückstand zweimal mit 5 ccm Aether aufgenommen
5	„	2,0	„	„	3,968	1,032	0,02561	1,71	„
6	„	2,5	50 g Aeth.	„	3,595	1,405	0,03487	1,74	Titriert 1,5 g Extrakt
7	„	„	25 g Aeth.	„	3,615	1,385	0,03437	1,72	
8	„	„	„	„	3,575	1,425	0,03537	1,77	Rückstand zweimal mit 5 ccm Aether aufgenommen

Tafel 11. **Analysen von Tinctura Ipecacuanhae.**

Nr.	Methode	titrierte Tinkturmenge in g	vorgelegte ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Zurücktitrierte ccm $\frac{n}{10}$ KOH	Gefunden ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Gefundene Alkaloidmenge	% Gehalt Alkaloid
1	vorstehend	16 g	5,000	3,647	1,353	0,03358	0,21
3	„	„	„	3,679	1,321	0,03279	0,21
2	„	„	„	3,667	1,333	0,03308	0,21

Tafel 12. **Analysen von Semen Strychni.**

Nr.	Methode	Alkalisierungsmittel	Titrierte Menge g	Vorgelegte ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Zurücktitrierte ccm $\frac{n}{10}$ KOH	Gebundene ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Gefundene Menge Alkaloid	Prozentgehalt Alkaloid
1	Eberhard	$NaOH+Na_2CO_3$	5	5,000	1,511	3,489	0,1270	2,54
2	Keller-Fromme	NH_3	3	„	2,874	2,126	0,0774	2,57
3	vorstehend	Na_2CO_3	2	„	3,555	1,445	0,05260	2,60
4	„	Na_2CO_3	2	„	3,575	1,425	0,05187	2,59
5	„	Na_2CO_3	2	„	3,585	1,415	0,05151	2,58

Tafel 13. **Analysen von Extraktum Strychni.**

Nr.	Methode	Angewandte Extraktmenge	Alkalisiert mit	Vorgelegt ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Zurücktitriert ccm $\frac{n}{10}$ KOH	Gebundene ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Gefundene Alkaloidmenge	Prozent Alkaloid	Bemerkungen
1	D. A. B. 5 (modifiziert)	1,2	$NaOH+Na_2CO_3$	5,00	0,80	4,2	0,1529	19,1	
2	Keller-Fromme	1,25	NH_3	5,00	0,4	4,60	0,1675	16,75	Titriert 1 g Extrakt
3	D. A. B. 5	1,2	$NaOH+Na_2CO_3$	„	0,87	4,13	0,1503	18,8	
4	vorstehend	0,5	$NaOH+Na_2CO_3$	„	3,13	1,87	0,0680	17,0	
5	„	„	„	„	3,11	1,89	0,0689	17,2	
6	„	„	„	„	3,12	1,88	0,06854	17,1	
7	„	„	„	„	3,04	1,96	0,07141	17,8	$^2/_3$ d. Chlor-Aether-Mischung destilliert, mit $\frac{n}{10}$ HCl ausgeschüttelt
8	„	„	„	„	3,10	1,90	0,06913	17,3	

Tafel 14. **Analysen zu Tinctura Strychni.**

Nr.	Methode	Titrierte Menge Tinktur	Vorgelegte ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Zurücktitrierte ccm $\frac{n}{10}$ KOH	Gebunden an ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Gefundene Alkaloidmenge	% Alkaloid
1	vorstehend	16 g	5,000	3,902	1,098	0,03999	0,25
2	„	„	„	3,849	1,151	0,04192	0,26
3	„	„	„	3,888	1,112	0,04079	0,26

Tafel 15. **Analysen von Folia Belladonnae.**

Nr.	Methode	Angew. Mengen foliae g	Titrierte Menge foliae g	Vorgelegte ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Zurück ccm $\frac{n}{10}$ KOH	Gebundene ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Gefundene Alkaloidmenge	% Gehalt	Bemerkungen
1	Keller-Fromme	10	6	5,000	3,98	1,02	0,02948	0,49	
2	vorstehend	5	3	5,000	4,482	0,518	0,01496	0,5	Dextr.-Lös. u. Talk zur Aether-Lösung-Klärung
3	„	5	3	„	4,420	0,580	0,01677	0,55	
4	„	10	5	„	4,139	0,861	0,02488	0,49	
5	„	„	„	„	4,119	0,881	0,02546	0,51	Dextr.-Lös. u. Talk zur Aether-Lösung-Klärung
6	„	„	„	„	4,139	0,861	0,02488	0,49	
7	„	„	„	„	4,129	0,871	0,02507	0,50	

Tafel 6. **Analysen von Folia Hyoscyami.**

Nr.	Methode	Titrierte Drogenmenge g	Vorgelegte $\frac{n}{10}$ HCl ccm	Zurücktitrierte $\frac{n}{10}$ KOH ccm	Gebundene $\frac{n}{10}$ HCl ccm	Gefundene Alkaloidmenge	% Gehalt Alkaloid
1	vorstehend	10	5,000	4,741	0,259	0,007496	0,075
2	„	„	„	4,740	0,260	0,007519	0,075
3	„	„	„	4,746	0,254	0,007346	0,074

Tafel 17. **Analysen von Extractum Belladonnae.**

Nr.	Methoden	Alkalisierungsmittel	Vorgelegte $\frac{n}{10}$ HCl	Zurücktitrierte $\frac{n}{10}$ KOH	Gebundene $\frac{n}{10}$ HCl ccm	Gefundene Menge Alkaloid	Prozent Alkaloid	Bemerkungen
1	Vorstehend	25 g Aether	5,000	4,124	0,876	0,02532	1,27	
2	„	„	5,000	4,069	0,931	0,02690	1,35	Alkalisiert m. 5 g Na_2CO_3 Lösung
3	„	„	„	4,089	0,911	0,02633	1,32	
4	„	50 g Aether	„	4,099	0,901	0,02604	1,30	

Tafel 18. **Analysen von Semen Arecae.**

Nr.	Methode	Angewandte Drogenmenge in g	Titrierte Drogenmenge in g	Extraktionsmittel	Vorgelegte $\frac{n}{10}$ ccm HCl	Zurücktitriert $\frac{n}{10}$ ccm KOH	Gebunden ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Gefundene Alkaloidmenge	% Alkaloid	Bemerkungen
1	Heller-Fromme	9	6	4 g 10 % NH_3			1,4	0,02114	0,35	Aetherlösung mit Talkgeklärt
2	„	9	6	„	5,000	3,523	1,477	0,02230	0,37	„
3	Schweizer	12	8	5 g 10 % NH_3	5,000	2,495	2,505	0,03782	0,47	Aetherlösung mit Talkgeklärt $^2/_3$ des Filtrates abdestilliert, ausgeschüttelt
4	Versuch	8	5	4g Na_2CO_3 Lösung	„	4,310	0,690	0,01042	0,21	$^2/_3$ des Filtrates abdestilliert ausgeschüttelt
5	„	„	„	„	„	4,405	0,595	0,08899	0,18	„
6	„	„	„	„	„	4,124	0,876	0,01323	0,27	$^2/_3$ des Filtrates abdestilliert ausgeschüttelt
7	„	„	„	„	„	4,24	0,76	0,01147	0,23	„
8	vorstehend	„	„	4 g 10% NH_3	„	3,635	1,365	0,0206	0,41	ohne Na_2SO_4 = Trocknung
9	„	„	„	„	„	3,645	1,355	0,0205	0,41	„
10	„	„	„	„	„	3,503	1,497	0,0226	0,45	Na_2SO_4 = Trocknung
11	„	„	„	„	„	3,503	1,497	0,0226	0,45	
12	„	„	„	„	„	3,483	1,517	0,0229	0,45	
13	„	„	„	„	„	3,472	1,528	0,0230	0,46	

Tafel 19.

Morphinbestimmungen in Opium I.

Nr.	Methode	Angewandte Menge	Morph. Fällung aus	Vorgelegt ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Zurück ccm $\frac{n}{10}$ KOH	Gebunden ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Titrierte Menge Morphin	Gefundene Prozente Morphin	Fällungsmittel	Fällungsdauer	Narkotinlösungsmittel	Morph. Filter getrocknet bei Grad	Trennungsmittel	Bemerkungen
1	D. A. B. 5	7,0	2,0	12,5	6,483	6,017	0,1716	8,58	$\frac{n}{1}$ 5 ccm NH_3	20 Min.	Essigäther	100	$\frac{n}{1}$ 2 ccm NH_3	
2	Gadamer	5,0	1,5	12,5	7,65	4,85	0,13835	9,22	1,0 NH_4Cl	2 Std.	„	„	1,5 CaO	
3	D. A. B. 5	7,0	2,0	12,5	6,383	6,117	0,17446	8,72	$\frac{n}{1}$ 5 ccm NH_3	1 Std.	„	„	$\frac{n}{1}$ 2 ccm NH_3	
4	vorstehend (modifiziert)	1,0	0,309	2,5	1,5704	0,9286	0,02651	8,58	0,2 NH_4Cl	2 Std.	„	„	0,3 CaO	Morphin auf einem Filter gesammelt
5	„	1,0	0,309	2,5	1,5504	0,9496	0,02708	8,76	„	„	„	„	„	„
6	„	1,0	0,25	2,5	1,565	0,935	0,02666	10,60	„	„	„	luftt.	„	Enthielt also noch NH_3
7	„	1,0	0,25	2,5	1,803	0,697	0,01988	7,95	„	„	Aether	100	„	Morphin auf einem Filter gesammelt
8	„	1,0	0,25	2,5	1,808	0,692	0,01974	7,90	„	„	„	„	„	„

Morphinbestimmungen in Opium II.

1	D. A. B. 5	7,0	2,0	12,5	5,6	6,9	0,1967	9,82	5 ccm $\frac{n}{1}$ NH_3	20 Min.	Essigäther	100	2 ccm $\frac{n}{1}$ NH_2	Morphin auf einem Filter gesammelt
2	vorstehend (modifiziert)	5,0	1,5	12,5	7,092	5,48	0,15442	10,23	1 ccm NH_4Cl	2 Std.	„	„	1,5 CaO	„
3	„	1,0	0,25	2,477	1,540	0,937	0,02387	10,68	0,2 NH_4Cl	„	„	„	0,3 CaO	„
4	„	1,0	0,25	2,477	1,525	0,952	0,02715	10,86	„	„	„	„	„	„

Tafel 20. **Analysen von Opium Guevé I. Gehe.**

Nr.	Methode	Titrierte Opiummenge	Vorgelegte ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Zurücktitrierte ccm $\frac{n}{10}$ KOH	Gebundene ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Gefundene Morphinmenge	% Morphin	Bemerkungen
1	vorstehd.	0,5	5,000	3,005	1,995	0,05690	11,38	Calciummorphinatlösung sehr dunkel, Morphin gefärbt, Titrationsflüssigkeit klar
2	„	„	„	2,986	2,014	0,05745	11,49	„
3	„	„	„	2,986	2,014	0,05745	11,49	„
4	„	„	„	2,996	2,004	0,05715	11,43	„
				Analysen von Opium Guevé II. Gehe.				
1	„	0,5	5,000	2,556	2,444	0,06970	13,94	„
2	„	„	„	2,576	2,424	0,06915	13,83	„
3	„	„	„	2,568	2,432	0,06935	13,87	„
4	„	„	„	2,565	2,435	0,06945	13,89	„
				Analysen von Opium Smyrna, Merk.				
1	„	0,5	5,000	3,077	1,923	0,05485	10,97	Calciummorphinatlösung etwas dunkel, Morphin nur gering gefärbt
2	„	„	„	3,066	1,934	0,05515	11,03	„
3	„	„	„	3,066	1,934	0,05515	11,03	„
4	„	„	„	3,072	1,928	0,05500	11,00	„
				Analysen von Opium Smyrna, Boehringer.				
1	„	0,5	5,000	2,480	2,520	0,07187	14,37	Calciummorphinatlösung hell, Morphin weiß
2	„	„	„	2,480	2,520	0,07187	14,37	„
3	„	„	„	2,464	2,536	0,07230	14,46	„
4	„	„	„	2,475	2,525	0,07200	14,40	„
				Analysen von Opium Mazedonien, Merk.				
1	„	0,5	5,000	2,014	2,986	0,08515	17,03	„
2	„	„	„	2,014	2,986	0,08515	17,03	„
3	„	„	„	1,994	3,006	0,08575	17,15	„
4	„	„	„	2,006	2,994	0,08540	17,08	„

Fortsetzung von Tafel 20.

Analysen von Opium Constantinopel I Boehringer.

Nr.	Methode	Titrierte Opiummenge	Vorgelegte $\frac{n}{10}$ HCl ccm	Zurücktitrierte $\frac{n}{10}$ KOH ccm	Gebundene $\frac{n}{10}$ HCl ccm	Gefundene Morphinmenge	% Morphin	Bemerkungen
1	vorstehd.	0,5	5,000	2,290	2,710	0,07729	15,46	Calciummorphinatlösung sehr hell, Morphin weiß
2	„	„	„	2,270	2,730	0,07785	15,57	„
3	„	„	„	2,277	2,723	0,07765	15,53	„
4	„	„	„	2,277	2,723	0,07765	15,53	„

Analysen von Opium, Persien — Merk.

1	„	0,5	5,000	3,354	1,646	0,04694	9,39	Calciummorphinatlösung sehr dunkel, Morphin gefärbt. Verunreinigung in $\frac{n}{10}$ HCl nicht löslich, bleiben auf der Nutsche
2	„	„	„	3,344	1,656	0,04723	9,45	„
3	„	„	„	3,374	1,626	0,046375	9,28	„
4	„	„	„	3,352	1,648	0,04700	9,40	„

Analysen von Opium Constantinopel II, Boehringer.

1	„	0,5	5,000	1,820	3,180	0,09069	18,14	Calciummorphinatlösung hell, Morphin weiß
2	„	„	„	1,87	3,13	0,08927	17,85	„
3	„	„	„	1,84	3,16	0,09012	18,02	„
4	„	„	„	1,87	3,13	0,08927	17,85	„

Tafel 21. **Analysen von Narkophin.**

Nr.	Bestimmt wird	Angewandte Menge Narcophin	Titrierte Menge Narcophin	Vorgelegte $\frac{n}{10}$ HCl ccm	Zurücktitriert $\frac{n}{10}$ KOH	Gebunden an $\frac{n}{10}$ HCl	Gefundene Menge Alkaloid	% Alkaloid	Indikator	Bemerkungen
1	Morphin	0,15	0,05	2,477	2,035	0,442	0,012606	25,2	Methylrot	Ohne Seesandzusatz
2	"	0,15	0,05	2,477	1,917	0,530	0,015116	30,32	"	Mit Seesandzusatz
3	"	0,15	0,05	2,477	1,875	0,572	0,016314	32,63	"	" "
4	"	0,2540	0,1270	4,777	3,682	1,095	0,0302	29,93	"	" "
5	Narcotin	0,2	0,2	4,777	2,609	2,168	0,08954	44,77	Methylorange	
6	Morphin (Filtrat von 5)	0,2	0,075	2,447	1,651	0,796	0,0227	30,27	Methylrot	
7	Narcotin	0,2939	0,2939	4,777	1,712	3,065	0,12658	43,67	Methylorange	
8	Morphin (Filtrat von 7)	0,2939	0,1469	5,000	3,470	1,530	0,043633	29,71	Methylrot	

Tafel 22.

Analysen von Rhizoma Hydrastis.

Nr.	Methode	Extraktionsmittel	Titrierte Drogenmenge g	Geklärt mit	Vorgelegte ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Zurücktitrierte ccm $\frac{n}{10}$ KOH	Gebundene ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Gefundene Alkaloidmenge	% Alkaloid	Bemerkungen
1	vorstehend (modifiziert)	40 g Aether und 20 g Petrolbenzin	3	0,5 Talk	5,000	3,143	1,857	0,07112	2,61	Aetherlösung ist trübe.
2	vorstehend	"	3	2 ccm H_2O	"	2,367	2,633	0,10084	3,36	
3	"	"	3	"	"	2,428	2,572	0,09851	3,28	
4	"	"	3	"	"	2,408	2,592	0,09928	3,31	
5	vorstehd. (u. modifiziert)	40 g Aether	2,5	"	"	2,949	2,051	0,07855	3,14	Berberin entfernt mit 0,1 KJ

Talef 23. **Analysen von Extraktum Hydrastis fluidum.**

Extrakt I.

Nr.	Methode	Gerichts- oder maßanalytisch	Angewandte Extraktmenge g	Bestimmte Extraktmenge g	Vorgelegt ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Zurücktitriert ccm $\frac{n}{10}$ KOH	Gebunden ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Gefundene Menge Hydrastin	% Hydrastin	Bemerkungen
1	D. A. B. 5	gewichts-analytisch	10	3,33	—	—	—	0,086	2,58	
2	D. A. B. 5	maßanalytisch	10	3,33	5,00	2,81	2,19	0,0837	2,51	
3	ohne Klärung durch Talk u. Alcohol-entfernung	gewichts-analytisch	5	3,33	—	—	—	0,1140	3,42	
4	„	maßanalytisch	5	3,33	5,00	2,15	2,85	0,1092	3,23	
5	Bestimmung 3 nach Reinigung	maßanalytisch	5	3,33	5,00	2,74	2,26	0,0866	2,60	

Extrakt II.

1	D. A. B. 5 (modifiziert)	gewichts-analytisch	10	3,5	—	—	—	0,0724	2,06	Lösungsmittel: 25 g Aether und 15 g Petrolaether, Alcohol im Kolben verjagt
2	D. A. B. 5 (modifiziert)	maßanalytisch	10	3,5	5,00	3,18	1,82	0,06978	1,99	wie 1
3	vorstehend	gewichts-analytisch	6	3	—	—	—	0,0640	2,13	
4	„	maßanalytisch	6	3	5,00	3,284	1,716	0,0657	2,19	
5	„	„	6	3	„	3,275	1,725	0,0660	2,20	
6	„	„	6	3	„	3,282	1,718	0,0658	2,19	

Tafel 24. **Analysen von Secale cornutum.**

Methode	Mutterkorn	% Alkaloid	
Straub modifiz.	diesjähriger Ernte	0,049 %	gew. analytisch
Keller „	„ „	0,051 „	„ „
vorstehend	„ „	1) 0,05 „	direkte Titration ohne Indikator
„	„ „	2) 0,05 „	„
„	„ „	1) 0,052 „	Rücktitration
„	„ „	2) 0,049 „	„
Straub modifiz.	Merk	0,089 „	gew. analyt
Keller „	„	0,099 „	„
vorstehend	„		direkte Titration ohne Indikator
		1) 0,094 „	
„	„	2) 0,09 „	„
„	„	1) 0,093 „	Rücktitration
„	„	2) 0,093 „	„ „
Straub modifiz.	Caesar und Loretz	0,058 „	gew. analytisch
Keller „	„ „ „	0,056 „	„ „
Straub „	Spanisch	0,078 „	„ „
Keller „	„	0,084 „	„ „

Tafel 25. **Analysen von Semen Colchici.**

Nr.	Vorstehende Methode	Zur Bestimmung gebraucht g	Vorgelegt ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Zurücktitriert ccm $\frac{n}{10}$ NaOH	Gebundene ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Gefundene Colchizinmenge	% Colchizin	Bemerkungen
1	gew. analysen	5	—	—	—	0,0304	0,61	Gesamte Chloroformausschüttelung
2	maßanayt.	4	4,000	3,493	0,507	0,02327	0,58	weiterverarbeit.
3	gew. analyt.	4	—	—	—	0,0238	0,59	3—10 aliquote Teile nach vorstehender Vorschrift weiterverarbeitet.
4	maßanalyt.	3,2	4,000	3,593	0,407	0,0187	0,58	
5	gew. analyt.	4	—	—	—	0,0241	0,6	
6	maßanalyt.	3,2	4,000	3,61	0,39	0,0179	0,56	
7	gewichtsanalyt.	4	—	—	—	0,0224	0,56	
8	maßanalyt.	3,2	4,000	3,64	0,36	0,0165	0,52	
9	gew. analyt.	4	—	—	—	0,0220	0,55	
10	maßanalyt.	3,2	4.000	3,62	0,38	0,0174	0,55	

Tafel 26. **Analysen von Tinctura Colchici.**

Nr.	vorstehende Methode	Zur Bestimmung gebraucht g Tinktur	Vorgelegte ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Zurücktitrierte ccm $\frac{n}{10}$ KOH	Gebundene ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Gefundene Colchizinmenge	% Colchizin
1	gewichtsanalytisch	32	—	—	—	0,0222	0,069
2	maßanalytisch	25,6	4,000	3,618	0,382	0,01753	0,069
3	gewichtsanalytisch	32	—	—	—	0,0218	0,068
4	maßanalytisch	25,6	4,000	3,624	0,376	0,01725	0,067
5	gewichtsanalytisch	32	—	—	—	0,0220	0,069
6	maßanalytisch	25,6	4,000	3,620	0,380	0,01744	0,068

Tafel 27. **Analysen von Theobrominnatriumsalizylat.**

Nr.	D. A. B. 6 Vorschrift	Angewandte Menge in g	Verbrauchte ccm $\frac{n}{10}$ HCl	Gefundene Theobrominmenge	% Theobromin
1	maßanalytisch	0,5	12,50	0,2251	45,02
2	gewichtsanalytisch	„	—	0,22*)	44
3	maßanalytisch	„	12,45	0,2243	44,86
4	gewichtsanalytisch	„	—	0,22*)	44
5	maßanalytisch	„	12,50	0,2251	45,02
6	gewichtsanalytisch	„	—	0,22*)	44
7	maßanalytisch	„	12,50	0,2251	45,02
8	gewichtsanalytisch	„	—	0,22*)	44

*) Gewichtsanalytische Kontrolle auf kleiner Handwage (bis 5 g).

Lebenslauf.

Ich, Ernst Karl Neuhoff, evangelischer Konfession, preußischer Staatsangehörigkeit, wurde am 16. November 1898 in Heydekrug/Ostpr. als Sohn des Rechnungsrates Ferdinand Neuhoff aus Gumbinnen geboren, besuchte das humanistische Gymnasium zu Gumbinnen bis zur Primareife (Ostern 1916) und trat am 1. April 1916 in die dortige Apotheke zur Altstadt als Praktikant ein. Nach Unterbrechung durch zweijährigen Kriegsdienst an der Front beendigte ich meine Lehrzeit, war nach dem pharmazeutischem Vorexamen vor der Prüfungskommission Gumbinnen (Juni 1920) ein halbes Jahr in meiner Lehrstelle, ein zweites halbes Jahr in der Hofapotheke am Hauptmarkt in Gotha als Assistent tätig und ging dann zum Studium nach Marburg Nach einsemestrigem Studium der Pharmazie (S/S. 21) studierte ich im W/S. 21/22 in München und war während des S/S. 22 und des W/S. 22/23 wiederum in Marburg immatrikuliert Nach der pharmazeutischen Prüfung vor der Prüfungskommission Marburg, die ich mit „Sehr gut" bestand, blieb ich während des S/S. 23 in Marburg immatrikuliert und legte im September 1923 das chemische Verbandsexamen ab. Nachdem ich bis zur Approbation als Apotheker (Mai 1924) erneut in der Hofapatheke am Hauptmarkt, Gotha tätig gewesen war, nahm ich mein Studium in Marburg wieder auf (S/S 24, W/S. 24/25, S/S. 25). Im S/S. 24 war ich als Hilfsassistent im Pharm. Institut der Universität Marburg tätig. Von Oktober 1924 bis Dezember 1925 war ich unter Leitung von Herrn Geheimrat Prof. Dr. J. Gadamer mit der Bearbeitung eines Teiles der Neuausgabe des Deutschen Arzneibuches beschäftigt. Nach Beendigung dieser Arbeiten betätigte ich mich bis 1. April 1926 in der Grünen Apotheke in Prenzlau/Uckermarck und trat dann als Mitarbeiter der Medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung in die Chemische Fabrik auf Actien (vorm. E. Schering), Berlin ein.